

Ver

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭61-282367

⑫ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)12月12日

C 07 D 239/22
A 61 K 31/505

7166-4C

ABQ
ABS

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全78頁)

⑭ 発明の名称 2-チオもしくはオキソ-4-アリアルまたはヘテロシクロ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル類並びに3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸類およびエステル類

⑮ 特 願 昭61-130009

⑯ 出 願 昭61(1986)6月3日

優先権主張 ⑰ 1985年6月3日 ⑱ 米国(US) ⑲ 740800

⑳ 発 明 者 カーネイル・エス・ア アメリカ合衆国ニュージャージー、クランバリー、オール
ツウオル ド・ストーン・ミル・ドライブ 2634番

㉑ 出 願 人 イー・アール・スクイ アメリカ合衆国ニュージャージー州08540プリンストン、
ブ・アンド・サンズ・ ローレンスビル-プリンストンロード (番地の表示なし)
インコーポレイテッド

㉒ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

最終頁に続く

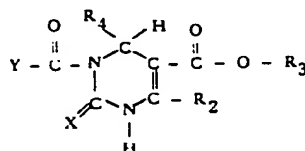
明 細 書

1. 発明の名称

2-チオもしくはオキソ-4-アリアルまたはヘテロシクロ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル類並びに3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸類およびエステル類

2. 特許請求の範囲

1. 式、



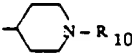
[式中、Xは酸素または硫黄、

YはR₁₁または-O-R₁、

R₁は低級アルキル、-(CH₂)_m-アリアル、
-(CH₂)_m-シクロアルキル、-(CH₂)_n-ヘテロ
環、-(CH₂)_p-OH、-(CH₂)_p-O-低級アルキ
ル、-(CH₂)_p-O-(CH₂)_m-アリアル、-(CH₂)_p-
SH、-(CH₂)_p-S-低級アルキル、

-(CH₂)_p-S-(CH₂)_m-アリアル、

-(CH₂)_p-N<^{R₅}_{R₆}、-(CH₂)_p-C(=O)-N<^{R₅}_{R₆}、

 -(CH₂)_p-O-C(=O)-低級アルキル、

-(CH₂)_p-O-C(=O)-(CH₂)_m-アリアル、

-(CH₂)_p-C(=O)-O-R₇、またはハロ置換低級アル
キル、

R₂は水素、低級アルキル、低級アルケニル、

低級アルキニル、-(CH₂)_m-シクロアルキル、

-(CH₂)_m-アリアル、-(CH₂)_m-ヘテロ環、

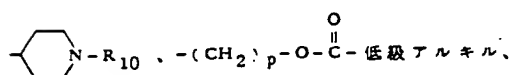
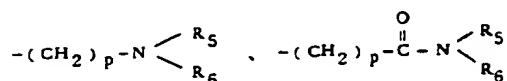
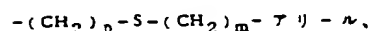
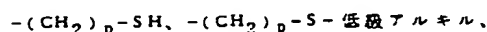
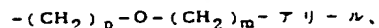
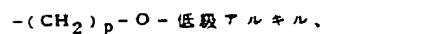
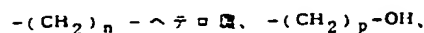
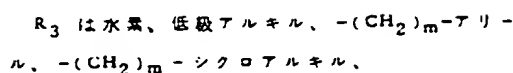
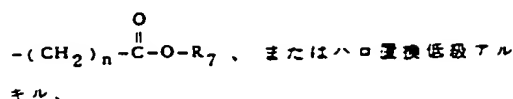
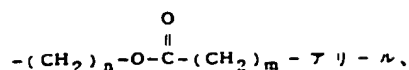
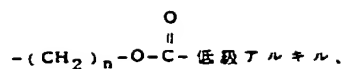
-(CH₂)_n-OH、-(CH₂)_n-O-低級アルキル、

-(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-アリアル、

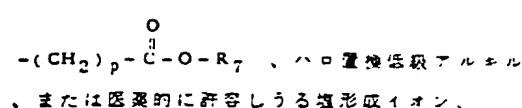
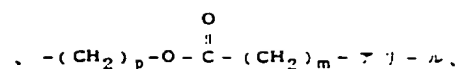
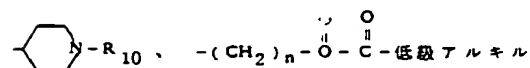
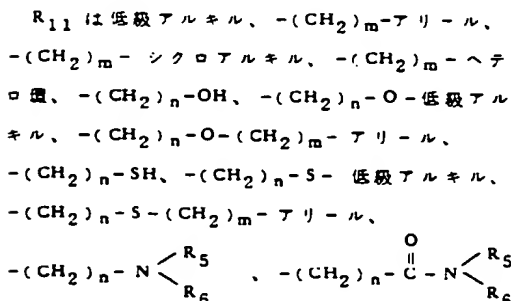
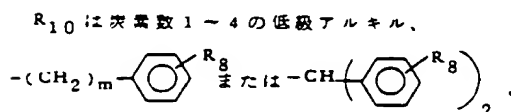
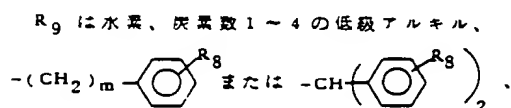
-(CH₂)_n-SH、-(CH₂)_n-S-低級アルキル、

-(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-アリアル、

-(CH₂)_n-N<^{R₅}_{R₆}、-(CH₂)_n-C(=O)-N<^{R₅}_{R₆}

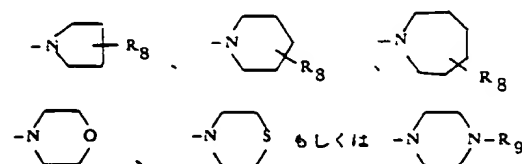
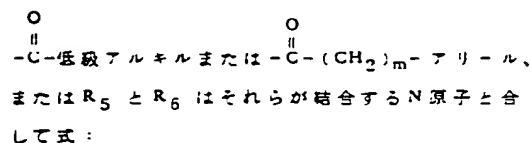


R_8 は水素、炭素数1~4の低級アルキル、炭素数1~4の低級アルコキシ、炭素数1~4の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 、ニトロまたはヒドロキシ、



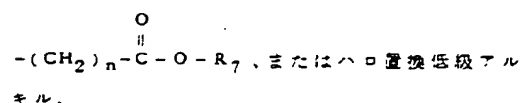
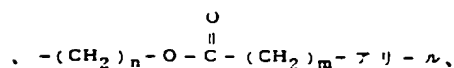
R_4 はアリールまたはヘテロ環、

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、水素、低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{アリール}$ 、



の複素環基、

R_7 は水素、低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{アリール}$ 、または医薬的に許容しうる塩形成イオン、



m は0または1~6の整数、

n は1~6の整数、および

p は2~6の整数である。

なお、上記語句の定義において、

「低級アルキル」とは、炭素数1~8の直鎖または分枝鎖炭化水素基、

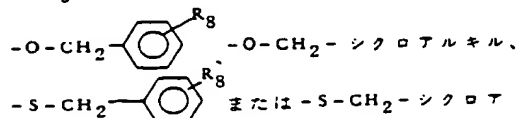
「低級アルケニル」とは、炭素数2~8の1個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基、

「低級アルキニル」とは、炭素数2~8の1個の三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基、

「シクロアルキル」とは、炭素数4~7の飽和環基、

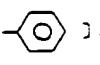
「ハロ」とは、クロロ、ブロモおよびフルオロ

「アリール」とは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、モノ置換したフェニル、1-ナフチルもしくは2-ナフチル〔置換基として炭素数1-4の低級アルキル、炭素数1-4の低級アルコキシ、炭素数1-4の低級アルキルチオ、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、
 $-NH-$ アルキル(アルキルの炭素数1-4)、
 $-N$ (アルキル)₂(アルキルの炭素数1-4)、
 $-CF_3$ 、 $-NCS$ 、 $-OCHF_2$ 、



ルキル〕、およびジ置換したフェニル、1-ナフチルもしくは2-ナフチル〔置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 CF_3 、ニトロ、アミノおよび $OCHF_2$ の中から選択〕、および


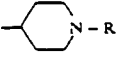

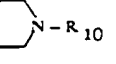
「ヘテロ環」とは、1-4個のN原子あるいは1個のO原子および2個以下のN原子あるいは1

個のO原子および2個以下のN原子を有する5員もしくは6員の完全飽和または不飽和モノ環式置換基、該モノ環式置換基がベンゼン環に融合したジ環式置換基、および置換または非置換2-、3-または4-ピリジニル(置換基として炭素数1-4の低級アルキル、炭素数1-4の低級アルコキシ、炭素数1-4の低級アルキルチオ、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、 $-NH-$ アルキル(アルキルの炭素数1-4)、 $-N$ (アルキル)₂(アルキルの炭素数1-4)、 CF_3 、 $-OCHF_2$ または $-O-CH_2-$ )、およびジ置換フェニル〔置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 CF_3 、ニトロ、アミノおよび $OCHF_2$ の中から選択〕、および

「ヘテロ環」が2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、2-、3-もしくは4-ピリジニル、イミダゾリル、4-、5-、6-もしくは7-インドリル、4-、5-、6-もしくは7-イソインドリル、5-、6-、7-もしくは8-キノリニル、5-、6-、7-もしくは8-イソキノリニル、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾキサゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾイミダゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾキサジアゾリル、4-、5-、6-もしくは7-ベンゾフラザニル、および置換2-、3-もしくは4-ピリジニル(置換基としてメチル、メトキシまたはメチルチオ)を指称する前記第1項記載の化合物。

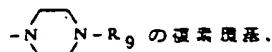
3. Yが $-O-R_1$ である前記第2項記載の化合物。

4. R_1 が炭素数1-5の直鎖または分枝鎖低級

アルキル、ベンジル、 $-(CH_2)_p-N$ 
 または $-N-R_{10}$ 、
 R_2 が炭素数1-5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、
 R_3 が炭素数1-5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、ベンジル、 $-(CH_2)_p-N$ 
 または $-N-R_{10}$ 、
 R_4 がモノ置換フェニル(置換基として炭素数1-4の低級アルキル、炭素数1-4の低級アルコキシ、炭素数1-4の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 、シアノ、ニトロ、ベンジルオキシまたは $-OCHF_2$)、ジ置換フェニル(置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 CF_3 およびニトロの中から選択)、2-、3-もしくは4-ピリジニル、2-メチルチオ-3-ピリジニル、または2、1、3-ベンゾキサジアゾリル、

Pが2、3または4、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立して、炭素数1～5の直鎖または分枝鎖低級アルキルまたはベンジル、または R_5 と R_6 がそれらが結合するN原子と合して式：

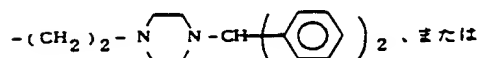
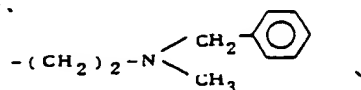


R_9 がメチル、ベンジルまたはジフェニルメチル、および

R_{10} がベンジルまたはジフェニルメチルである前記第3項記載の化合物。

5. R_2 がメチルである前記第4項記載の化合物。

6. R_1 がメチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、

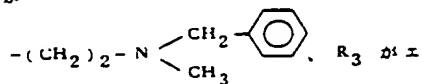


取の化合物。

9. Xが酸素である第6項記載の化合物。

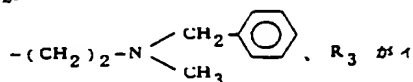
10. R_1 と R_3 が共にイソプロピル、および R_4 が3-ニトロフェニルである前記第9項記載の化合物。

11. R_1 が



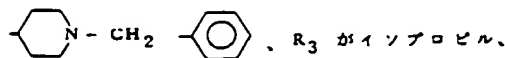
チル、および R_4 が3-ニトロフェニルである前記第9項記載の化合物。

12. R_1 が

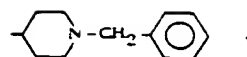


ソプロピル、および R_4 が3-ニトロフェニルである前記第9項記載の化合物。

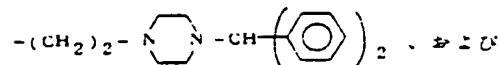
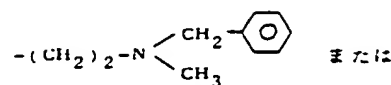
13. R_1 が



および R_4 が3-ニトロフェニルである前記第9



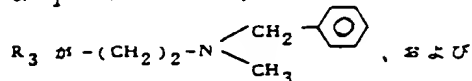
R_3 がエチル、イソプロピル、ベンジル、



R_4 が2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2,3-ジクロロフェニル、2-クロロ-3-ニトロフェニル、または4-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール)-イルである前記第5項記載の化合物。

7. Xが硫黄である前記第6項記載の化合物。

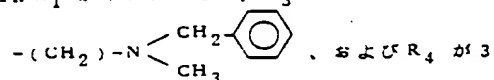
8. R_1 がイソプロピル、



R_4 が3-ニトロフェニルである前記第7項記

項記載の化合物。

14. R_1 がイソプロピル、 R_3 が



-ニトロフェニルである前記第9項記載の化合物。

15. R_1 と R_3 の少なくとも一方がエチルまたはイソプロピル、および R_4 が3-ニトロフェニル、2,3-ジクロロフェニル、または2-クロロ-3-ニトロフェニルである前記第6項記載の化合物。

16. Yが R_{11} である前記第2項記載の化合物。

17. R_{11} が炭素数1～5の直鎖または分枝鎖低級アルキルまたは $\text{—(CH}_2\text{)}_m\text{—C}_6\text{H}_4\text{—R}_8$

R_2 が炭素数1～5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、

R_3 が炭素数1～5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、

R_4 がモノ置換フェニル（置換基として炭素数1～4の低級アルキル、炭素数1～4の低級アル

コキシ、炭素数1~4の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 またはニトロ)、置換フェニル(置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ およびニトロの中から選択)、または2, 1, 3-ベンゾキサジアゾリル、

mが0、1または2、および

R_8 が水素、メチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、ニトロまたはヒドロキシである前記第16項記載の化合物。

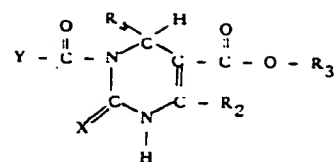
18. R_2 がメチルである前記第17項記載の化合物。

19. R_{11} がエチル、イソプロピル、フェニル、4-メトキシフェニル、4-ニトロフェニル、またはベンジルである前記第18項記載の化合物。

20. Xが炭素である前記第19項記載の化合物。

21. Xが酸素である前記第19項記載の化合物。

22. 抗高血圧に有効量の、式：



[式中、X、Y、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記第1項と同意義]

で示される化合物またはその医薬的に許容しうる塩、および医薬的に許容しうる担体から成る哺乳動物の血圧降下用組成物。

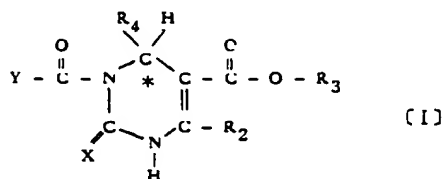
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は2-チオもしくはオキソ-4-アリールまたはヘテロシクロ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル類並びに3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸類およびエステル類、更に詳しくは、心臓血管剤、特にそのカルシウム進入ブロック(calcium entry blocking)血管拡張活性に基づき、血圧降下剤として有用な新規ピリミジン化合物に関する。

発明の構成と効果

本発明に係る新規化合物は、下記式[I]で示され、その医薬的に許容しうる塩をも包含する。



[式中、Xは酸素または炭素、

Yは R_{11} または $-\text{O}-\text{R}_1$ 、

R_1 は低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ヘテロ環、 $-(\text{CH}_2)_p$ -OH、 $-(\text{CH}_2)_p$ -O-低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p$ -O- $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_p$ -SH、 $-(\text{CH}_2)_p$ -S-低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p$ -S- $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、

$-(\text{CH}_2)_p$ -N $\begin{smallmatrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{smallmatrix}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p$ -C(=O)-N $\begin{smallmatrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{smallmatrix}$ 、

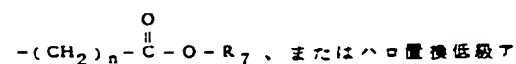
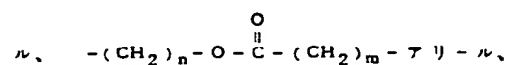
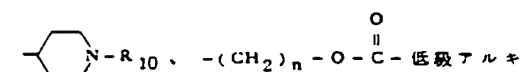
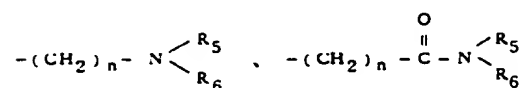
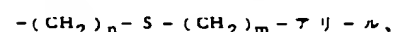
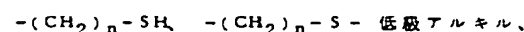
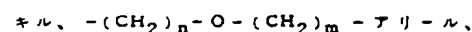
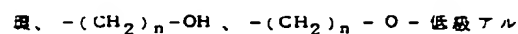
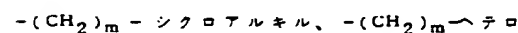
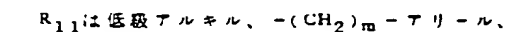
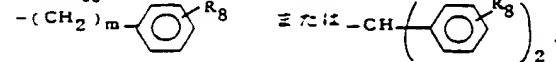
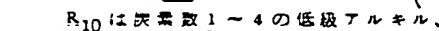
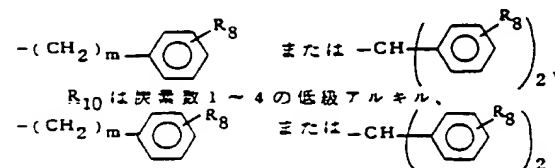
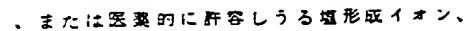
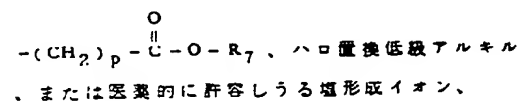
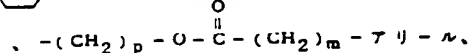
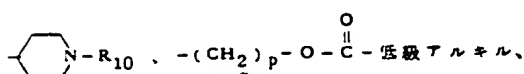
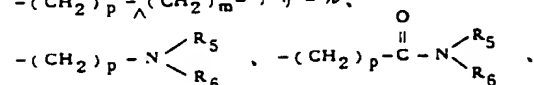
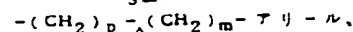
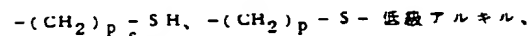
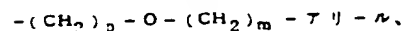
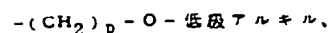
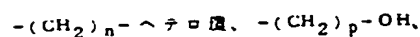
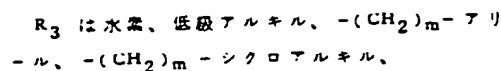
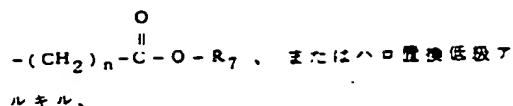
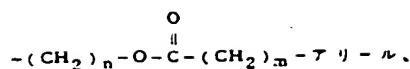
$\text{N}-\text{R}_{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_p$ -O-C(=O)-低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p$ -O-C(=O)- $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、

$-(\text{CH}_2)_p$ -C(=O)-O- R_7 、またはハロ置換低級アルキル、

R_2 は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_m$ -シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_m$ -ヘテロ環、 $-(\text{CH}_2)_n$ -OH、 $-(\text{CH}_2)_n$ -O-低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -O- $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、 $-(\text{CH}_2)_n$ -SH、 $-(\text{CH}_2)_n$ -S-低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -S- $-(\text{CH}_2)_m$ -アリール、

$-(\text{CH}_2)_n$ -N $\begin{smallmatrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{smallmatrix}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -C(=O)-N $\begin{smallmatrix} \text{R}_5 \\ \text{R}_6 \end{smallmatrix}$

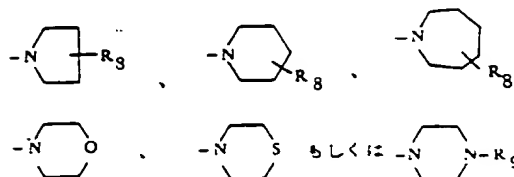
$-(\text{CH}_2)_n$ -O-C(=O)-低級アルキル、



R_4 はアリールまたはヘテロ環,

R_5 および R_6 はそれぞれ独立して、水系、低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{アリール}$,

$-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{低級アルキル}$ または $-(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{アリール}$, または R_5 と R_6 はそれらが結合するN原子と合して式:



の塩基環基,

R_7 は水系、低級アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{アリール}$, または医薬的に許容しうる塩形成イオン,

R_8 は水系、炭素数 1~4 の低級アルキル、炭素数 1~4 の低級アルコキシ、炭素数 1~4 の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 、ニトロまたはヒドロキシ,

R_9 は水系、炭素数 1~4 の低級アルキル,

ルキル,

m は 0 または 1~6 の整数,

n は 1~6 の整数, および

p は 2~6 の整数である]

本発明はその最も広い範囲において、上記式[] のピリジン化合物、かかる化合物を心血管薬剤として用いる組成物および方法を含む。

なお、本明細書において用いる各種語句の定義は以下の通りである。

「低級アルキル」とは、炭素数 1~8 (好ましくは 1~5) の直鎖または分枝鎖炭化水素基を指称する。同様に、「低級アルコキシ」および「低級アルキルチオ」とは、上記低級アルキル基が酸素または硫黄に結合したものを指称する。

「低級アルケニル」とは、炭素数 2~8 (好ましくは 3~5) の 1 個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指称する。「低級アルキニル」とは、炭素数 2~8 (好ましくは 3~5) の 1 個の三重結合を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基を指称する。

「シクロアルキル」とは、炭素数4～7の飽和環基を指称し、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが最も好ましい。

「ハロ」とは、クロロ、ブロモおよびフルオロを指称する。

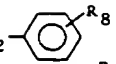
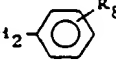
「ハロ置換低級アルキル」とは、上記低級アルキル基の1個もしくはそれ以上の水素がクロロ、ブロモまたはフルオロで置換されたものを指称し、たとえばトリフルオロメチル(これが好ましい)、ペンタフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、クロロメチル、ブロモエチルなどが挙げられる。

「アリール」とは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、モノ置換したフェニル、1-ナフチルもしくは2-ナフチル〔置換基として炭素数1～4の低級アルキル、炭素数1～4の低級アルコキシ、炭素数1～4の低級アルキルチオ、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、-NH-アルキル(アルキルの炭素数1～4)、-N(アルキル)₂(アルキルの炭素数1～4)、-CF₃、

基が包含され、このジ環式環基は、ベンゼン環の構成炭素原子を介して結合する。好ましいジ環式環基としては、4-, 5-, 6-もしくは7-インドリル、4-, 5-, 6-もしくは7-イソインドリル、5-, 6-, 7-もしくは8-キノリニル、5-, 6-, 7-もしくは8-イソキノリニル、4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾチアゾリル、4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾキサゾリル、4-, 5-, 6-もしくは7-ベンズイミダゾリル、4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾキサジアゾリルおよび4-, 5-, 6-もしくは7-ベンゾフラザニルが挙げられる。更に「ヘテロ環」には、その構成炭素原子の1つに置換基を有する2-, 3-もしくは4-ピリジニル環基(置換基として炭素数1～4の低級アルキル、炭素数1～4の低級アルコキシ、または炭素数1～4の低級アルキルチオ)も包含され、特に2-メチルチオ-3-ピリジニルが挙げられる。

式〔I〕において、Yが-O-R₁およびXが酸素である2-オキソ-1,5(2H)-ピリミ

-NCS、-OCHF₂、

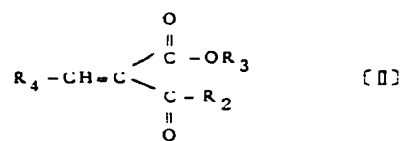
-O-CH₂-, -O-CH₂-シクロアルキル、
-S-CH₂- または -S-CH₂-シクロアル

キル〕、およびジ置換したフェニル、1-ナフチルもしくは2-ナフチル〔置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、CF₃、ニトロ、アミノおよびOCHF₂の中から選択〕を指称する。

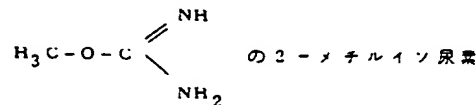
「ヘテロ環」とは、1～4個のN原子あるいは1個のO原子および2個以下のN原子あるいは1個のS原子および2個以下のN原子を有する5員もしくは6員の完全飽和または不飽和モノ環式環[△]を指称する。モノ環式環基はその構成炭素原子を介して結合する。好ましいモノ環式環基としては、2-もしくは3-チエニル、2-もしくは3-フリル、2-, 3-もしくは4-ピリジニルおよびイミダゾリルが挙げられる。また「ヘテロ環」には、上記O、S、N原子を有する5員もしくは6員モノ環式環基がベンゼン環に縮合したジ環式環

ジシカルボン酸ジエステル類、並びにYがR₁およびXが酸素である2-オキソ-3-アシル-5-ピリミジンジカルボン酸およびエステル類は、以下の手順に従って製造することができる。

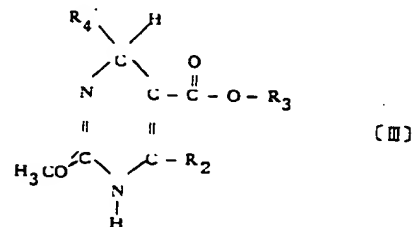
式：



のケトエステル化合物を酢酸ナトリウムまたは重炭酸ナトリウムの存在下、式：

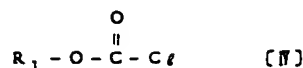


(特にその1水素スルフェート)で処理して、式：

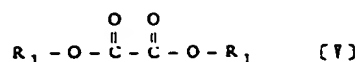


の1,4-ピリミジンカルボン酸エステルを得る。

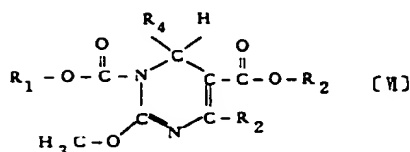
上記エステル[III]を、ピリジンなどの有機塩基の存在下式：



のクロロギ酸エステルで、または4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基の存在下式：



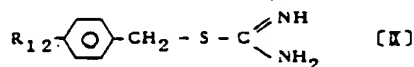
のジカーボネートで処理して、式：



の1,5(6H)-ピリジンカルボン酸ジエステルを得る。

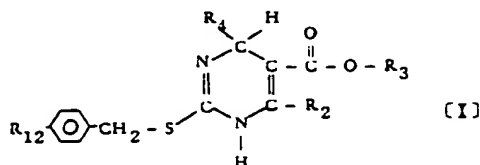
同様に、1,4-ピリミジンカルボン酸エステル[III]をピリジンなどの有機塩基の存在下、式：

ケトエステル化合物[III]を、式：



(R_{12} は水素またはメトキシ)

のS-(ベンジルまたは4-メトキシベンジル)チオイソ尿素(特にその塩酸塩)で処理する。この反応を酢酸ナトリウムの存在下で行って、式：

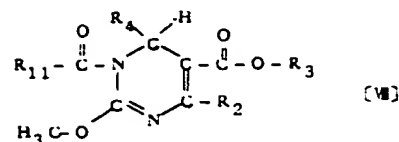


の1,4-ピリミジンカルボン酸エステルを得る。

次いで1,4-ピリミジンカルボン酸エステル[IX]をピリジンなどの有機塩基の存在下、クロロギ酸エステル[IV]で処理して、式：



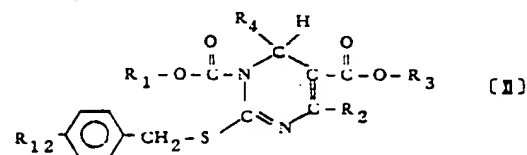
の塩化アシルで処理して、式：



の5-ピリミジンカルボン酸エステルを得る。

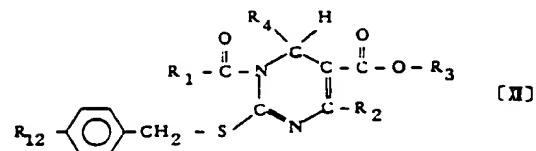
上記化合物[X]を塩酸で処理して、2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル[I]を得る。同様に、化合物[XII]を塩酸で処理して、2-オキソ-3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸[I]を得る。

また式[I]において、Yが $-O-R_1$ およびXが硫黄である2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル類、並びにYが R_1 およびXが硫黄である2-チオキソ-3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸およびエステル類は、以下の手順に従って製造することができる。



の1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ジエステルを得る。

同様に、1,4-ピリミジンカルボン酸エステル[IX]をピリジンなどの有機塩基の存在下、塩化アシル[IV]で処理して、式：



の3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸エステルを得る。

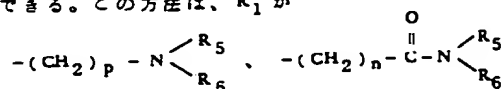
R_{12} が水素のとき、中間体[XI]をプロモトリメチルシランで処理して、所望の1,5(2H)

ーピリミジンカルボン酸ジエステル〔I〕を得、また同様に中間体〔II〕を処理して、所望の3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸エステル〔I〕を得る。 R_{12} がメトキシのとき、中間体〔II〕をトリフルオロ酢酸塩またはこれとエタンチオールとの混合物で処理して、所望の1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル〔I〕を得、また同様に中間体〔II〕を処理して、所望の3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸エステルを得る。

なお、上記1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル〔VI〕または〔II〕は、1,4-ピリミジンカルボン酸エステル〔III〕または〔I〕をホスゲン、次いで式：



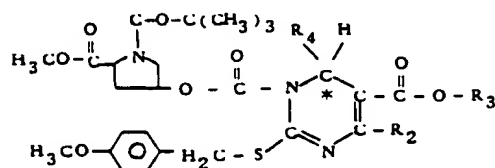
のアルコールで処理することにより製造することができる。この方法は、 R_1 が



または $\text{—}\text{N—R}_{10}$ のときが好ましい。

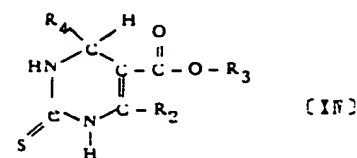
示される不斉中心を含有し、このため立体異性形状またはその混合物で存在しうる。上述の各製法において、出発物質としてラセミ化合物、エナンチオマーまたはジアステレオマーを使用することができる。ジアステレオマー生成物を製造する場合、これらを通常のクロマトグラフィーまたは分別結晶法で分離することができる。

たとえば、2-チオキノ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル〔I〕を以下の手順に従って分割生成物で製造することができる。1,4-ピリミジンカルボン酸エステル〔I〕をピリジンなどの有機塩基の存在下、ホスゲン、次いでN-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-4-(トランス-ヒドロキシ)-L-プロリン・メチルエステルと反応させて、式：



(IXC) —577—

また、2-チオキノ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエステル〔I〕は、式：

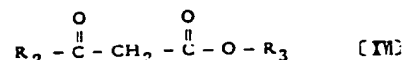


の2-チオキノ-5-ピリミジンカルボン酸エステルをピリジンの存在下、酸クロリド〔IV〕と反応させることにより製造することができる。

出発物質の2-チオキノ-5-ピリミジンカルボン酸エステル〔IV〕は、式：



のアルデヒドを、式：

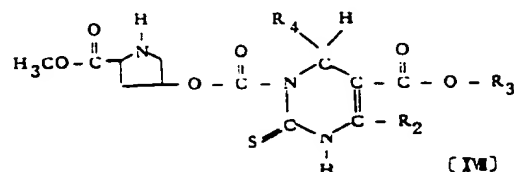


のケトエステルおよびチオ尿素と反応させることにより製造することができる。

本発明化合物〔I〕は、ピリミジン環内の*印で

の未分割中間体を得る。

中間体〔IV〕をトリフルオロ酢酸およびアニールで処理し、得られる2-チオキノ化合物をクロマトグラフィーで分割して、式：

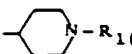


の分割中間体を異性体AおよびBとして得る。

この分割中間体〔IV〕を加水分解して、分割形状の2-チオキノ-5-ピリミジンカルボン酸〔IV〕を得ることができる。これを酸クロリド〔IV〕と反応させて、分割最終生成物を得る。

上記反応において、 R_1 、 R_{11} 、 R_2 、 R_3 および R_4 のいずれかがアリールもしくは $-(CH_2)_m-$ アリール（アリールは1個もしくはそれ以上のヒドロキシまたはアミノ基で置換されたフェニル、1-ナフテルまたは2-ナフテル）、ヘテロ環もしくは $-(CH_2)_n-$ ヘテロ環（ヘテロ環はイミダリ

ルの如くNHを含有)、または置換アルキル(たとえば $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_p-OH$ 、 $-(CH_2)_p-NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 O
 $-(CH_2)_p-SH$ または $-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH_2$)である場合、その反応中ヒドロキシル、アミノまたはメルカプタン官能基を保護すべきである。適当な保護基としては、ベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ベンジル、ベンズヒドリル等が挙げられる。保護基を水素添加、酸処理または他の公知の方法で脱離した後、反応を完了する。

Yが $-O-R_1$ である1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸化合物[I]にあつて、 R_1 が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、ベンジル、 $-(CH_2)_p-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ または  $N-R_{10}$

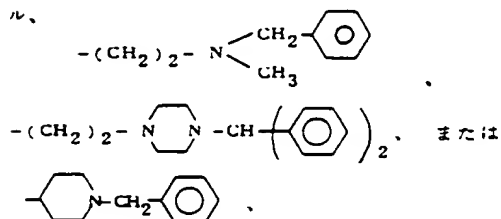
R_2 が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキル(特にメチル)、

R_3 が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、ベンジル、 $-(CH_2)_p-N$ $\begin{matrix} R_5 \\ R_6 \end{matrix}$ 、または

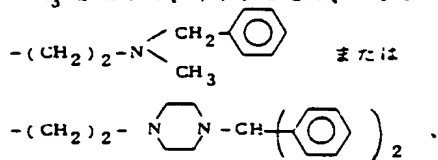
化合物が好ましい。

最も好ましい1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸化合物[I]は、

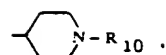
R_1 がメチル、エチル、イソプロピル、ベンジル、



R_3 がエチル、イソプロピル、ベンジル、



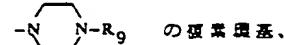
R_4 が2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、2,3-ジクロロ



R_4 がモノ置換フェニル(置換基として炭素数1~4の低級アルキル、炭素数1~4の低級アルコキシ、炭素数1~4の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 、シアノ、ニトロ、ベンジルオキシまたは $-OCHF_2$)、ジ置換フェニル(置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-CF_3$ およびニトロの中から選択)、2-,3-もしくは4-ピリジニル、2-メチルチオ-3-ピリジニル、または2,1,3-ベンゾキサジアゾリル、

Pが2,3または4、

R_5 および R_6 がそれぞれ独立して、水素、炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキルまたはベンジル、または R_5 と R_6 がそれらが結合するN原子と合して式:




R_9 がメチル、ベンジルまたはジフェニルメチル、

R_{10} がベンジルまたはジフェニルメチルである

フェニル、2-クロロ-3-ニトロフェニル、または4-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール)-イルの場合である。

Yが R_{11} である3-アシル-5-ピリミジンカルボン酸類およびエステル類[I]にあつて、

R_{11} が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキルまたは $-(CH_2)_m$  R_8 、

R_2 が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキル(特にメチル)、

R_3 が炭素数1~5の直鎖または分枝鎖低級アルキル、

R_4 がモノ置換フェニル(置換基として炭素数1~4の低級アルキル、炭素数1~4の低級アルコキシ、炭素数1~4の低級アルキルチオ、ハロ、 CF_3 またはニトロ)、ジ置換フェニル(置換基としてメチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-CF_3$ およびニトロの中から選択)、または2,1,3-ベンゾキサジアゾリル、特に3-ニトロフェニル、mが0,1または2、

R_8 が水素、メチル、メトキシ、メチルチオ、ハロ、 $-CF_3$ 、ニトロまたはヒドロキシである化合物が好ましい。

本発明化合物〔I〕はアミノ基を含有し、各種の無機および有機酸と共に塩を形成する。非毒性の医薬的に許容しうる塩が好ましいが、他の塩も目的化合物を単離または精製するのに使用することができる。上記医薬的に許容しうる塩としては、塩酸、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、マレイン酸などで形成した塩が挙げられる。これらの塩は、生成化合物を当該塩が析出する媒体中で当量の酸と反応させることにより得られる。

加えて、 R_1 、 R_{11} 、 R_2 または R_3 が

$$-(CH_2)_n-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-R_7$$

、または R_3 が水素である本発明化合物〔I〕には、 R_3 または R_7 が医薬的に許容しうる塩形成イオンである場合のカルボン酸塩が包含されている。好ましい塩形成イオンとしては、ナトリウム、カリウムおよびリチウムなどのアルカリ金属塩形成イオン、およびカルシ

本発明化合物は、利尿薬、アドレナリン β 興奮薬またはアンギオ緊張素抑制剤と組合せて服用することも可能である。適当な利尿薬としては、ヒドロクロチアジドおよびベンドロフルメチアジドなどのチアジド利尿薬、適当なアドレナリン β 興奮薬としてはナドロール、適当なアンギオテンシン変換酵素抑制剤としてはカプトプリルが挙げられる。

本発明化合物〔I〕は、血圧降下に用いる場合、経口投与時には錠剤、カプセル剤あるいはエリキシル剤、また非経口投与には殺菌した溶液あるいは懸濁液などの組成物で調製することができる。本発明化合物〔I〕約10～500mgを、通常の医薬実務で認められている単位剤形で、生理学的に許容しうるビヒクル、担体、賦形剤、結合剤、保存^{安定剤}、芳香剤等と配合する。これらの組成物または製剤における有効物質の量は、上記範囲の適当用量が得られるように設定する。

ウムおよびマグネシウムなどのアルカリ二価金属塩形成イオンが挙げられる。

本発明化合物〔I〕およびその医薬的に許容しうる塩は、心臓血管剤として有用である。これらの化合物は、カルシウム進入ブロック血管拡張剤として作用し、特に血圧降下剤として有用である。従つて、本発明化合物の1種または混合物を含有する組成物を投与することにより、高血圧症の哺乳動物（たとえばヒト）宿主の血圧が低下する。血圧を低下するには、約0.1～100mg/体重kg/日、好ましくは約1～50mg/体重(kg)/日を基準にして、1回投与または好ましくは2～4回の分割投与が適当である。かかる有効物質の投与は経口投与が好ましいが、皮下、筋肉内または静脈内などへの非経口投与も採用することができる。

また本発明化合物〔I〕は、上記血圧降下剤としての用途以外に、そのカルシウム進入ブロック活性に基づき、抗不整脈剤、抗狭心剤、抗原繊維収縮剤、抗喘息剤として、および心筋梗塞を抑制するのに有用であると思われる。

次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。温度単位は℃である。

実施例1

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

無水エタノール(30ml)中に α -ニトロベンズアルデヒド(7.5g、50.0ミリモル)、アセト酢酸エチル(6.5g、50.0ミリモル)およびチオ尿素(3.8g、50.0ミリモル)を有する溶液を、濃塩酸(0.2ml)で処理する。得られる反応混合物を6時間加熱還流する。次いでこれを室温まで冷却し、トリチュレートする。少量の白色固体が析出する。反応フラスコを冷凍機で一晩冷却せしめる。形成する沈澱物を遠心し、更に無水エタノールで洗い、2.5gの無色固体生成物を得る。無水エタノールより再結晶して、分析上純粋

な 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを得る。m.p. 208~209°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.45

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 52.33, H 4.71, N 13.08, S 9.98

実測値: C 52.28, H 4.81, N 13.10, S 9.90

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(40 ml)およびテトラヒドロフラン(10 ml)中の1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(3.0g, 9.35ミリモル)の懸濁液を0°に冷却し、ピリジン(2 ml)で処理した後、クロロギ

計算値: C 51.90, H 4.87, N 10.68, S 8.15

実測値: C 51.73, H 4.80, N 10.44, S 7.93

実施例 2

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン(10 ml)中に2-((3-ニトロフェニル)メチレン)-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.62g, 10.0ミリモル)、2-メチルイソ尿素スルフェート(1.72g, 10.0ミリモル)および酢酸ナトリウム(1.8g, 22.0ミリモル)を有する反応混合物を4時間加熱還流する。反応混合物を室温まで冷却せしめ、酢酸エチルで希釈し、濾過する。濾液を重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上

で乾燥する。得られる溶液を水、5%クエン酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去してどろっとした黄色油状物を得る。この油状物を無水エーテルでトリチュレートして、出発物質を析出せしめる。沈殿物を濾出し、濾液を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(3%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製する。得られる残渣を、溶媒の蒸発後にイソプロピルエーテル/ヘキサンより品出させて、2.20gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p. 125.5~127°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60), Rf=0.43

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

で乾燥する。溶媒を蒸発して黄色油状物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製する。得られる油状物をイソプロパノール/ヘキサンより品出させて、1.53gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを無色結晶生成物で得る。m.p. 103.5~105°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=50:50), Rf=0.31

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 56.42, H 5.37, N 13.16

実測値: C 56.52, H 5.35, N 13.03

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15 ml)およびピリジン(0.4 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(1.5g, 4.7ミリ

モル)の溶液を0°に冷却し、クロロギ酸エチル(5.37g、97%、4.8ミリモル)で処理する。白色沈殿物が直ちに形成する。反応液を室温で30分攪拌し、溶媒を除去する。残渣をメタノール(10ml)に溶解し、2N-塩酸(2ml)で処理する。反応混合物を室温で30分攪拌後、溶媒を除去する。残渣を酢酸エチルに溶かし、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発して無色泡状物を得る。この泡状物をイソプロピルエーテル/ヘキサンより品出させて、1.64gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを無色結晶生成物で得る。m.p. 107~108.5°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=50:50), Rf=0.26

元素分析(C₁₇H₁₆N₂O₇として)

計算値: C 54.11, H 5.08, N 11.14

実測値: C 54.10, H 5.06, N 10.93

で黄色油状物を得る。これをシリカゲルにてフラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製し、1.31gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリジンカルボン酸エチルエステルを無色泡状物で得る。

b) 1,4-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(10ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリジンカルボン酸エチルエステル(1.3g、3.8ミリモル)の溶液を0°に冷却し、ピリジン(0.6ml、7.58ミリモル)、次いでクロロギ酸エチル(0.4ml、4.0ミリモル)で処理する。冷却浴を取外し、反応液を室温で一夜攪拌する。次いで溶媒を除去して、無色固体を得る。この物質をテトラヒドロフラン/メタノール(1:4、10ml)に溶解し、2N-塩酸(2ml)で処理する。反応液を室温で30分攪拌し、

実施例3

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

無水テトラヒドロフラン(10ml)中の2-(2,3-ジクロロフェニル)メチレン-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.87g、10ミリモル)の溶液を、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(2.23g、13.0ミリモル)、酢酸ナトリウム(2.21g、27.0ミリモル)および硫酸マグネシウム(0.50g)で処理する。得られる懸濁液を50°で24時間加熱する。若干の出発物質がなお存在する(TLCにより)。反応液を室温まで冷却せしめ、酢酸エチルで希釈し、濾過する。濾液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発し

溶媒を蒸発する。残渣を酢酸エチルで抽出し、コンバインした抽出物を重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去し、残渣をイソプロピルエーテルより品出させて、1.25gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを無色固体で得る。m.p. 139.5~141°。

TLC(シリカゲル、アセトン/ヘキサン=50:50), Rf=0.44

元素分析(C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₅として)

計算値: C 50.89, H 4.52, N 6.98,

Cl 17.67

実測値: C 51.07, H 4.57, N 6.74,

Cl 17.55

実施例4

3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエス

テルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル
2-((2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチレン)-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.86g, 10.0ミリモル)の乾燥ジメチルホルムアミド溶液をアルゴン下、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(2.10g, 12.2ミリモル)および酢酸ナトリウム(2.0g, 12.2ミリモル)で処理する。得られる懸濁液を室温で一晩攪拌し、次いで55°で6時間加熱する。若干の出発物質がなお存在する(TLCにより)。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過する。濾液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発して黄色泡状物を得る。この物質をフラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/塩化メチレン)で精製し、2.17gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)

で2時間攪拌し、溶媒を蒸発する。残渣を酢酸エチルで抽出し、得られる溶液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。これを無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。得られる残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.97gの粗生成物を無色固体で得る。イソプロピルエーテル/ジクロロメタンより再結晶して、1.82gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルを無色結晶生成物で得る。a.p. 161~163°。

TLC(シリカゲル、アセトン/ヘキサン=40:60), Rf=0.33

元素分析(C, H, F, N, O, として)

計算値: C 54.00, H 4.78, N 7.00

実測値: C 53.87, H 4.89, N 6.89

実施例5

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミ

-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルをどろっとした無色油状物で得、これを静置して固化せしめる。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60), Rf=0.46

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-6-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル

塩化メチレン(10ml)およびビリジン(1.2ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル(2.11g, 6.17ミリモル)の溶液をアルゴン下、0°に冷却し、97%クロロギ酸エチル(0.7ml, 7.0ミリモル)で処理する。処理終了後、冷却浴を外し、反応液を室温で4時間攪拌する。溶媒を除去して無色固体を得る。この物質をメタノール/テトラヒドロフラン(15ml, 3:1)に溶解し、2N-塩酸(3ml)で処理する。反応液を室温

ジジンカルボン酸ジエチルエステル

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中に2-((2-ニトロフェニル)メチレン)-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.63g, 10.0ミリモル)、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(1.72g, 10.0ミリモル)および酢酸ナトリウム(1.8g, 22.0ミリモル)を有する反応混合物を、アルゴン下室温で一晩攪拌する。次いで反応混合物を5~60°で6時間加熱する。その後周囲温度まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、濾過する。濾液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で完全に洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発して黄色泡状物を得る。フラッシュクロマトグラフィー(5%酢酸エチル/ジクロロメタン)で精製を行い、2.47gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

を得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60), $R_f=0.38$

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(12 ml)およびピリジン(1.2 ml, 1.5ミリモル)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(2.4 g, 7.52ミリモル)の溶液を、0°にてクロロギ酸エチル(0.9 ml, 9.7%, 9.0ミリモル)で処理する。処理終了後、冷却浴を取外し、室温で4時間攪拌を続ける。溶媒を蒸発し、得られる固体をメタノール/テトラヒドロフラン(2:1, 15 ml)に溶解し、2N-塩酸(3 ml)で処理する。2時間後、溶媒のほとんどを減圧除去する。得られる固体を酢酸エチルに溶かし、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去し、残渣を塩化メチレン

ジメチルホルムアミド(35 ml)中の2-[(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸1,1-ジメチルエチルエステル(6.8 g, 23.3ミリモル)、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(5.22 g, 30.3ミリモル)および重炭酸ナトリウム(5.87 g, 69.9ミリモル)の混合物を、アルゴン下室温で一晩攪拌する。室温で23時間後、反応液を60°(オイルバス)で5.5時間加熱する。次いでこれを酢酸エチルと5%重炭酸ナトリウム間に分配する。有機相を水で数回洗い、飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥する。蒸発して9.9 gの粗1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステルを淡褐色油状物で得る。

TLC(シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン), 主要スポットの $R_f=0.53$

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリ

ミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステルの生成物を淡黄色固体で得る。イソプロピルエーテル/ジクロロメタンより再結晶して、2.15 gの分析上純粋な3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。mp. 150.5~152°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60), $R_f=0.28$

元素分析(C, H, N, O-として)

計算値: C 54.11, H 5.03, N 11.14

実験値: C 54.00, H 5.09, N 11.08

実施例6

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1,1-ジメチルエチル)エステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル

ミジンカルボン酸1-エチル,5-(1,1-ジメチルエチル)エステル

アルゴン下水浴における乾燥ジクロロメタン(17 ml)中の上記aエステル生成物(3.0 g), 8.62ミリモル)および乾燥ピリジン(3.5 ml, 4.3ミリモル)の溶液に、気密注射器でクロロギ酸エチル(0.99 ml, 10.35ミリモル)を滴下して処理する。0°で1時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をメタノールに溶かし、5N-塩酸で処理(pH 1)する。室温で2時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をジクロロメタンに溶かし、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発する。残渣をジクロロメタンに溶解し、イソプロピルエーテルで希釈し、部分蒸発して2.76 gの白色結晶を析出せしめる。母液より第2の収得物(0.21 g)を析出する。これら2つの収得物をジクロロメタンに溶解し、イソプロピルエーテルで希釈し、ジクロロメタンを沸とう除去する。室温まで冷却後、沈殿した固体を濾過し、70°(オイルバス)

で減圧乾燥して2.51gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1,1-ジメチルエチル)エステルを得る。m.p.177~179°。

TLC(シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン),Rf=0.48

元素分析(C₂₁H₂₃N₃O₇として)

計算値:C56.29、H5.72、N10.36

実測値:C56.29、H5.83、N10.32

実施例7

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

乾燥ジクロロメタン(10ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(1.5g、4.7ミリモル)およびピリジン(1.90ml)の溶液をアルゴン下0°に冷却

8~129°(121°で焼結)。

TLC(シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン),Rf=0.35

元素分析(C₂₁H₂₃N₃O₇として)

計算値:C55.24、H5.41、N10.74

実測値:C55.23、H5.40、N10.67

実施例8

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステルの製造:-

ジクロロメタン(11ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(2.00g、6.26ミリモル)およびピリジン(2.53ml、31.3ミリモル)の溶液をアルゴン下-20°(メタノール/氷浴)にて、注射器を介してクロロギ酸ベンジル(1.16ml、8.14ミリモル)で処理する。-20°で1時間後、反応液を室温で1.5時間攪拌し、蒸発する。残渣

し、クロロギ酸イソプロピル(0.70ml、6.10ミリモル)を滴下して処理する。滴下終了後、冷却浴を取外し、反応液を室温で2時間攪拌せしめる。溶液を減圧除去し、得られる残渣をメタノール/テトラヒドロフラン(1:1、20ml)に溶解する。次いでこれを2N-塩酸(60ml)で処理し、反応液を室温で1時間攪拌する。溶液を除去し、残渣を酢酸エチルに溶かす。得られる溶液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶液を蒸発する。残渣をジクロロメタン/イソプロピルエーテル/ヘキサンより晶出させて、1.34gの無色固体を得る。母液を濃縮し、残渣をイソプロピルエーテル/ヘキサンでトリチュレートして、282mgの第2収得物を得る。両収得物をコンバインし、ジクロロメタン/イソプロピルエーテル/ヘキサンより再結晶して、1.33gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(メチルエチル)エステルを得る。m.p.12

をテトラヒドロフラン/メタノール(各20ml)に溶かし、5N-塩酸(5.0ml)で処理し、室温で3時間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン/イソプロピルエーテルより晶出させて、1.75gの白色結晶の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステルを得る。m.p.143~144°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:1),Rf=0.69

元素分析(C₂₁H₂₃N₃O₇として)

計算値:C60.13、H4.82、N9.56

実測値:C60.22、H4.88、N9.73

実施例9

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミ

ジンジカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル),

5-エチルエステルの製造:-

乾燥アセトニトリル(6.0 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(0.96g, 3.0ミリモル)および4-ジメチルアミノピリジン(3.6mg, 0.3ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、ジ-*t*-ブチル-ジカーボネート(0.76ml, 3.3ミリモル)で処理する。1時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10 ml)に溶かし、1N-塩酸(4.0 ml, pH 1.0)で処理する。2時間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、部分蒸発し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィーおよびジクロロメタン/イソプロピルエーテルより品出させて、7.92mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸1-(1,1-ジメチルエチル)

0.02ml)で処理する。2時間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、部分蒸発する。得られる混合物を酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ヘキサンより品出させて、7.06mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1,1-ジメチルエチル)エステルを白色結晶で得る。m.p. 160~161°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:3), Rf=0.43

元素分析(C₁₈H₂₂N₂O₇として)

計算値:C 58.19, H 6.28, N 9.69

実測値:C 58.40, H 6.26, N 9.51

実施例11

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

ル), 5-エチルエステルを白色結晶で得る。

m.p. 139~140°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.46

元素分析(C₁₈H₂₂N₂O₇として)

計算値:C 56.29, H 5.72, N 10.36

実測値:C 56.36, H 5.62, N 10.03

実施例10

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1,1-ジメチルエチル)エステルの製造:-

アセトニトリル(4.0 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル(0.64g, 1.84ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、注射器を介してジ-*t*-ブチル-ジカーボネート(0.465ml, 2.02ミリモル)で処理する。1時間攪拌後、反応液をメタノール(3 ml)で希釈し、1N-塩酸(2

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル

ジメチルホルムアミド(5.4 ml)中の2-[(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステル(10.0g, 36.0ミリモル)、重炭酸ナトリウム(8.40g, 10.8ミリモル)および2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(8.06g, 46.8ミリモル)の混合物を、アルゴン下60°(オイルバス)で約60時間加熱する。得られる混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水(6回)および飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をシリカゲルパッドに通し、イソプロピルエーテル/ヘキサンより品出させて、8.04gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを黄色結晶で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.45

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステル

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(10 ml)中の上記 a)エステル生成物(1.66g, 5.0ミリモル)およびピリジン(2.02 ml, 25ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸エチル(0.57 ml, 6.0ミリモル)で処理する。0°で1時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10 ml)に溶かし、5N-塩酸(3.0 ml, pH1)で処理する。室温で1時間攪拌後、反応液を水浴で冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑える。部分蒸発後、残った水相を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン/イソプロピルエーテルより品出させて、1.40

ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸イソプロピル(0.68 ml, 6.0ミリモル)で処理する。処理終了後、水浴を取外し、反応混合物を室温で2時間攪拌する。次いで反応混合物を蒸発し、残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10 ml)に溶かし、1N-塩酸で処理し、室温で1.5時間攪拌する。次いで飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、蒸発する。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ジクロロメタンより品出させて、1.307gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを半透明無色結晶で得る。a.p.143~144°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.48

元素分析(C₂₃H₂₃N₃O₇として)

3gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを白色結晶で得る。a.p.156~157°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.40

元素分析(C₂₃H₂₃N₃O₇として)

計算値: C55.24, H5.41, N10.74

実測値: C55.23, H5.38, N10.68

実施例12

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

アルゴン下水浴における蒸留ジクロロメタン(10 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンジカルボン酸1-メチルエチルエステル(1.66g, 5.0ミリモル)およびピリジン(2.0g, 25

計算値: C56.29, H5.72, N10.36

実測値: C56.46, H5.65, N10.29

実施例13

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル),1-(フェニルメチル)エステルの製造:-

クロロギ酸ベンジル(0.93 ml, 0.65ミリモル)を用いる以外は、実施例12と同様にして、1.486gの白色結晶の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル),1-(フェニルメチル)エステルを得る。a.p.158~159°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

元素分析(C₂₃H₂₃N₃O₇として)

計算値: C60.92, H5.11, N9.27

実測値: C61.00, H5.17, N9.27

実施例14

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-メチルエステル

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンジカルボン酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド(27.4g)中の2-(2,3-ジクロロフェニル)メチレン)-3-オキソブタン酸メチルエステル(5.0g, 18.3ミリモル)、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(4.10g, 23.8ミリモル)および重炭酸ナトリウム(4.61g, 54.9ミリモル)の混合物を、アルゴン下室温で一晩攪拌する。次いで混合物を60°(オイルバス)で5時間加熱する。得られる混合物を酢酸エチルと水間に分配する。有機相を水(10回)および飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発して7.28gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボ

ルエーテルより晶出させて、1.291gの6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-メチルエステルをツヤのある白色結晶で得る。m.p. 159~160°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:1), Rf=0.48

元素分析(C₁₈H₁₆N₂O₄Cl₂として)

計算値: C 49.63, H 4.16, N 7.24,

Cl 18.31

実測値: C 49.71, H 4.15, N 7.15,

Cl 18.31

実施例15

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-メチルエステルの製造:-

アルゴン下水浴における乾燥ジクロロメタン(16.4g)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-

メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルを淡黄色油状物で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.56

b) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-メチルエステル

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(11.4g)中の上記a)メチルエステル生成物(1.80g, 4.53ミリモル)およびピリジン(2.21g, 27.35ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸エチルで処理する。0°で15分攪拌後、水浴を取外し、反応液を室温で1.5時間攪拌する。次に混合物を蒸発し、残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10g)に溶かす。得られる溶液を5N-塩酸(60g, pH 2)で処理し、室温で1.5時間攪拌する。反応液を蒸発し、飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチル間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、ジクロロメタン/イソプロピ

メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(1.47g, 4.28ミリモル)および蒸留ピリジン(1.7g, 21ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸メチル(0.40g, 5.14ミリモル)で処理する。0°で1時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10g)に溶かし、5N-塩酸(3.0g)で処理する。室温で1時間攪拌後、反応液を水浴で冷却し、重炭酸ナトリウムで反応を抑える。部分蒸発後、水性相を水で希釈し、クロロホルムで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ジクロロメタンより晶出させて、668mgの白色結晶の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-メチルエステルを得る。m.p. 197~205°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.20

元素分析(C, H, N, O, Cl, として)

計算値: C 49.63, H 4.16, N 7.23,

Cl 18.31

実測値: C 49.35, H 4.16, N 7.27,

Cl 18.51

実施例 16

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

クロロギ酸イソプロピル(0.58g, 5.10ミリモル)を用いる以外は、実施例15と同様にして、1.219g(69%)の白色結晶の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルを得る。m.p. 139~140°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1)で処理する。反応混合物を65°で48時間加熱する。次いでこれを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈する。固体を濾去し、濾液を水および塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、3.79gの淡黄色固体の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを得る。m.p. 139~141°。また母液を濃縮し、イソプロピルエーテルでトリチュレートして第2収得物(0.87g)を得る。

b) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-メチル,5-(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10g)およびピリジン(0.70g, 8.40ミリモル)中の上記 a) の1-メチルエチルエステル生成物(10g, 2.8ミリモル)の溶液をアルゴン下0°に冷却し、クロロギ

1:1), Rf=0.34

元素分析(C, H, N, O, Cl, として)

計算値: C 52.06, H 4.85, N 5.74,

Cl 17.07

実測値: C 51.91, H 4.66, N 5.73

Cl 16.80

実施例 17

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-メチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド(20g)中の2-(2,3-ジクロロフェニル)メチレン-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステル(6.0g, 20.0ミリモル)の溶液を、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(4.3g, 25.0ミリモル)および重炭酸ナトリウム(6.3g, 75.0ミリモ

ル)で処理する。反応混合物を65°で48時間加熱する。次いでこれを室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈する。固体を濾去し、濾液を水および塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、3.79gの淡黄色固体の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを得る。m.p. 139~141°。また母液を濃縮し、イソプロピルエーテルでトリチュレートして第2収得物(0.87g)を得る。

TLC(シリカゲル、アセトン/ヘキサン=40:60), Rf=0.40

元素分析(C, H, N, O, Cl, として)

計算値: C 51.01, H 4.28, N 7.00,

Cl 17.72

実測値: C 51.11, H 4.48, N 6.98,

C₂₁H₁₇N₃O₅

実施例18

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステルの製造:-

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(10ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(1.56g、4.73ミリモル)およびピリジン(2.2ml、27ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸メチル(0.44ml、5.68ミリモル)で処理する。0°で1時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各25ml)に溶かし、5N-塩酸(40ml、pH1)で処理する。室温で1時間攪拌後、反応液を水浴で冷却し、重炭酸ナトリウムで反応を抑える。部分蒸発後、残った水性相を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水炭

リモル)を用いる以外は、実施例18と同様にし、1.065g(59%)の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステルを白色結晶で得る。m.p.162~163°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:1),Rf=0.56

元素分析(C₁₇H₁₅N₃O₅として)

計算値:C50.89、H4.52、N6.98、

C₂₁H₁₇N₃O₅

実測値:C51.08、H4.49、N7.01、

C₂₁H₁₇N₃O₅

実施例20

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

ジクロロメタン(10ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジ

クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステルの製造:-

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:1),Rf=0.37

元素分析(C₁₇H₁₅N₃O₅として)

計算値:C48.28、H3.78、N7.51、

C₂₁H₁₉O₅

実測値:C48.28、H3.79、N7.47、

C₂₁H₁₈N₃O₅

実施例19

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

クロロギ酸イソプロピル(0.62ml、5.44ミ

ロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(1.2g、3.37ミリモル)およびピリジン(1.0ml)の溶液をアルゴン下0°に冷却し、クロロギ酸エチル(0.4ml、4.04ミリモル)を滴下して処理する。滴下終了後、冷却浴を取外し、反応液を室温で1時間攪拌する。溶媒を除去して無色固体を得る。この粗物質をメタノール(12ml)に溶解し、2N-塩酸(3ml)で処理する。反応液を室温で一晩攪拌して無色固体を沈殿せしめる。溶媒を蒸発し、残渣を酢酸エチルに溶解する。得られる溶液を水、重炭酸ナトリウム溶液および塩水で洗う。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去し、残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.12gの無色固体を得る。ジクロロメタン/イソプロピルエーテルより再結晶して、6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを無色固体で得る。m.p.173~175°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=60:40), Rf=0.30

元素分析(C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₂として)

計算値: C 52.06, H 4.85, N 6.74,

C 217.07

実測値: C 52.07, H 4.61, N 6.49,

C 217.07

実施例 21

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

クロロギ酸イソプロピル(0.47ml, 4.04ミリモル)を用いる以外は、実施例 20と同様にし、1.19g(82.6%)の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを無色固体で得る。m.p. 158~160°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

ン/メタノール(各10ml)に溶かし、1N-塩酸(8ml, pH1)で処理する。室温で1時間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、蒸発する。残渣を酢酸エチルと水間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィーおよびイソプロピルエーテル/ジクロロメタンより晶出させて、1.007gの6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-(フェニルメチル)エステルを白色結晶で得る。m.p. 160~161°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.44

元素分析(C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂として)

計算値: C 57.03, H 4.35, N 6.05,

C 215.30

実測値: C 56.86, H 4.32, N 5.98,

C 215.41

実施例 23

60:40), Rf=0.40

元素分析(C₂₁H₂₀Cl₂N₂O₂として)

計算値: C 53.15, H 5.17, N 6.52,

C 216.52

実測値: C 53.46, H 5.21, N 6.24,

C 216.27

実施例 22

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-(フェニルメチル)エステルの製造:-

アルゴン下水浴における蒸留ジクロロメタン(7.0ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(1.25g, 3.64ミリモル)およびピリジン(2.0ml, 25ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してクロロギ酸ベンジル(0.78ml, 5.46ミリモル)で処理する。水浴を取外し、反応液を室温で2時間攪拌する。次いでこれを蒸発し、テトラヒドロフラ

6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 2-[(2-クロロ-3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキシブタン酸エチルエステル
ベンゼン(21ml)中の2-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド(2.00g, 10.9ミリモル)、アセト酢酸エチル(1.37ml, 10.78ミリモル)、ピペリジン(0.25ml)および酢酸(0.5ml)の溶液をアルゴン下、ディーン-スタークトラップを設けて110°(オイルバス)で3時間加熱する。反応液をエーテルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、1N-塩酸および飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発して2-[(2-クロロ-3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキシブタン酸エチルエステルを赤色油状物で得る(3.42g)。

TLC(シリカゲル、エーテル/ヘキサン), Rf=0.31および0.43

b) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(16 ml)中の2-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)メチレン-3-オキソブタン酸エチルエステル(10.8ミリモル)、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(2.42g、14.0ミリモル)および重炭酸ナトリウム(2.72g、32.4ミリモル)の混合物を、アルゴン下60°(オイルバス)で一夜加熱する。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を水(7回)および飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発して4.10gの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルを赤色油状物で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=2:1)、主要スポットのRf=0.76

c) 6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,

り再結晶して、826mgの6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルをとがった白色針状結晶で得る。m.p.194~195°。

TLC(シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン)、Rf=0.36

元素分析(C₁₈H₁₆N₂O₇Clとして)

計算値:C50.77、H4.73、N9.87、

Cl8.32

実測値:C51.13、H5.11、N9.48、

Cl8.10

実施例24

6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

クロロギ酸エチル(0.68ml、7.07ミリモル)を用いる以外は、実施例23と同様にして、

6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステル

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(15 ml)中の上記bエチルエステル生成物(1.72g、4.8ミリモル)およびビリジン(2.1ml、26.0ミリモル)の溶液に、気圧注射器でクロロギ酸イソプロピル(0.77ml、6.77ミリモル)を滴下して処理する。0°で15分後、水浴を取出し、反応液を周囲温度で2時間攪拌する。次いで混合物を濃縮する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各約10ml)に溶かし、得られる溶液を5N-塩酸(5.0ml、pH2)で処理し、室温で1時間攪拌する。次いで反応液を蒸発し、重炭酸ナトリウムと酢酸エチル間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、クロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン/イソプロピルエーテルより品出させて、オフホワイト結晶の生成物を得る(1.1gより大)。これらの固体を酢酸エチル/イソプロパノールよ

949mg(45%)の6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルを白色粉状結晶で得る。a.p.176~178°。

TLC(シリカゲル、20%酢酸エチル/ヘキサン)、Rf=0.36

元素分析(C₁₇H₁₆N₂O₇Clとして)

計算値:C49.58、H4.41、N10.20、

Cl8.61

実測値:C49.71、H4.38、N10.27

Cl8.55

実施例25

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ビリジニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 2-(2-(メチルチオ)-3-ビリジニル)メチレン-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステル

ジクロロメタン(20 g)中の2-メチルチオビリジン-3-カルブアルデヒド(0.82 g、5.3ミリモル)(クリステンセンらの「Synthesis」(405~407頁、1980年)に記載の操作に従って製造)および酢酸イソプロピル(0.77 g、5.3ミリモル)の混合物を、酢酸(4滴)、ピペリジン(6滴)および無水硫酸マグネシウム(1.5 g)で処理する。混合物を室温で65時間攪拌する。溶液を濾過し、減圧下でストリッピングし、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性洗液を酢酸エチルで逆抽出する。コンバインした有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.4 gの黄褐色油状物を得る。フラッシュクロマトグラフィーおよび酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶離して、1.25 gの2-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕メチレン〕-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステルを油状物で得る。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.56および0.61

で乾燥し、減圧濃縮して1.71 gの粗生成物を得る。フラッシュクロマトグラフィーおよび酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離して、800 mgの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを油状物で得る。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.37

元素分析(C₁₈H₂₁N₃O₃Sとして)

計算値: C 57.29、H 6.31、N 12.53、S 9.56

実測値: C 54.41、H 5.96、N 11.42、S 8.81

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10 g)中の上記 b)の1-メチルエチルエステル生成物(800 mg、2.36

元素分析(C₁₈H₂₁N₃O₃Sとして)

計算値: C 60.19、H 6.14、N 5.02

S 11.48

実測値: C 59.54、H 6.00、N 4.95、

S 11.34

b) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド(7 g)中の2-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕メチレン〕-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステル(1.25 g、4.5ミリモル)および2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(1.01 g、5.87ミリモル)の混合物をアルゴン下、重炭酸ナトリウム(1.13 g、13.5ミリモル)で処理し、60°で一夜温める。粗反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム、水(2回)および飽和塩水で洗う。水性洗液を酢酸エチルで逆抽出する。コンバインした有機抽出物を無水硫酸マグネシウム上

で乾燥し、減圧濃縮して1.71 gの粗生成物を得る。フラッシュクロマトグラフィーおよび酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離して、800 mgの1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを油状物で得る。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.37

元素分析(C₁₈H₂₁N₃O₃Sとして)

計算値: C 57.29、H 6.31、N 12.53、S 9.56

実測値: C 54.41、H 5.96、N 11.42、S 8.81

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-〔(2-メチルチオ)-3-ビリジニル〕-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10 g)中の上記 b)の1-メチルエチルエステル生成物(800 mg、2.36

ミリモル)をアルゴン下0~5°にて、ビリジン(0.93 g、0.93 g、11.8ミリモル)で処理し、次いでクロロギ酸エチル(0.30 g、0.33 g、3.06ミリモル)で10~15分にわたって処理する。0~5°で2時間攪拌後、混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム、水(2回)および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。コンバインした有機画分を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して860 mgの非結晶固体を得る。この物質(860 mg、2.1ミリモル)をメタノール/テトラヒドロフラン(各15 g)に吸収し、温ためて溶解する。溶液を氷浴で冷却し、2N-塩酸で処理してpH約2とする。混合物を室温で一夜攪拌し、減圧濃縮する。残渣を酢酸エチルに溶かし、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。コンバインした有機画分を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して830 mgの粗生成物を得る。イソプロピルエーテル/ヘキサンでトリチュレート後、ジクロロメタン/ヘキ

サンより品出させて、520 mg の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ビリジニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを得る。m.p. 142~145°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.55

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 54.94, H 5.89, N 10.68,

S 8.15

実測値: C 54.56, H 5.87, N 10.56,

S 8.08

実施例 26

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチルエステルの製造:-

ジクロロメタン(10 ml)中の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1,1-ジメチルエチル)エステ

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル

アルゴン下水浴における乾燥ジクロロメタン(10 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル(1.60 g, 5.0ミリモル)および乾燥トリエチルアミン(2.70 ml, 20ミリモル)の溶液に、気密注射器でホスゲンのベンゼン1.3 M溶液(5.0 ml, 6.5ミリモル)を滴下して処理する。0°で3時間攪拌後、更にホスゲン溶液(1.0 ml, 1.3ミリモル)を加え、反応液を更に30分攪拌する。なお、その間0°にてN-ベンジル-N-メチルエタノールアミン

(1.5 g, 3.70ミリモル) (実施例6の記載に準じ製造)の溶液をアルゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(3.0 ml)で処理する。3時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をエーテルでトリチュレートして、オフホワイト固体を得る(1.2 g)。この固体を5%メタノール/ジクロロメタンに溶解し、イソプロピルエーテル(45 ml)で希釈し、後やかに煮沸してジクロロメタンを除去する。室温まで冷却後、沈殿した固体を70°(オイルバス)で減圧乾燥して、1.057 gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチルエステルを白色結晶で得る。m.p.(焼結) 120~130°。

TLC(シリカゲル、2%メタノール/酢酸エチル), Rf=0.67

元素分析:(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 51.58, H 4.33, N 12.03

実測値: C 51.32, H 4.47, N 11.70

実施例 27

(1.22 ml, 7.5ミリモル)を気密注射器で加える。次いで反応液を室温で9時間攪拌する。反応液を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発する。得られる黄色油状物をフラッシュクロマトグラフィー(25%アセトン/ヘキサン、加えて少量のトリエチルアミン)で精製し、3.2 gの2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステルを得る。

TLC(30%アセトン/ヘキサン), 主要スポットのRf=0.31

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩

上記 a)の粗エステル生成物(3.2 g, 5.0ミリ

メル)をテトラヒドロフラン/メタノール(各20 ml)に溶かし、5N-塩酸(3.0 ml, pH 1)で処理し、室温で一晩攪拌する。次いで混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。遊離塩基を再生し、フラッシュクロマトグラフィー(25%アセトン/ヘキサン)に付し、エタノールに溶かし、メタノール性塩酸で処理する。沈殿した固体を濾取し、乾燥して847 mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩を白色結晶で得る。m.p. 189~191°。また母液より285 mgの第2取得物を得る。

TLC(シリカゲル、40%アセトン/ヘキサン), Rf = 0.28

TLC(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール/酢酸 = 15:1:1), Rf = 0.18

ml, 24.0ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してホスゲンの1.3Mベンゼン溶液(6.0 ml, 7.8ミリモル)で処理する。0°で2時間攪拌後、反応液をN-ベンジル-N-メチルエタノールアミン(1.46 ml, 9.0ミリモル)で処理し、室温で一晩攪拌する。次いで反応液を水で希釈しジクロロメタンで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、蒸発する。残渣のフラッシュクロマトグラフィーにより、4.09gの2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステルを黄色油状物で得る。

TLC(シリカゲル、30%アセトン/ヘキサン), 主要スポットのRf = 0.39

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩

元素分析(C₂₆H₂₈N₄O₇・HClとして)

計算値: C 56.33, H 5.48, N 10.51, Cl 6.65

実測値: C 56.13, H 5.66, N 10.24, Cl 6.70

実施例28

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(24 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンジカルボン酸1-メチルエチルエステル(2.00g, 6.0ミリモル)およびトリエチルアミン(3.34

テトラヒドロフラン/メタノール(各20 ml)中の上記 a)の粗エステル生成物(4.09g, 5.94ミリモル)の溶液を、5N-塩酸(4.0 ml, pH 1)で処理する。室温で4時間攪拌後、反応混合物を蒸発し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和重炭酸ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発して黄色油状物を得る。この残渣をエーテルに溶かし、1.2N-メタノール性塩酸(6.0 ml)で処理し、フタをし、室温で1時間静置する。混合物を蒸発し、エタノールより晶出させる。更に2つの取得物も晶出する。3つの全てをコンバインし、エーテルでトリチュレートして1.220gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩を得る。m.p. 183~185°。

TLC(シリカゲル、10%メタノール/ジク

クロメタン). $R_f = 0.44$

元素分析($C_{15}H_{19}N_3O_4 \cdot HCl$ として)

計算値: $C 57.09$, $H 5.71$, $N 10.24$,

$Cl 6.48$

実測値: $C 57.20$, $H 5.74$, $N 10.32$,

$Cl 6.27$

実施例 29

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸 5-エチル, 1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノオキサレート塩の製造:-

a) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸 5-エチル, 1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル

アルゴン下水浴におけるジクロロメタン中の 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(2,3-ジクロロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(4.09g, 9.90ミリ

- (メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノオキサレート塩

テトラヒドロフラン/メタノール(各20ml)中の上記 a) エステル生成物(1.09g, 2.04ミリモル)の溶液を 5N-塩酸(5.0ml)で処理し、室温で3時間攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。遊離塩基(1.55g, 3.17ミリモル)をイソプロパノール(31ml)に溶かし、シュウ酸(3.49mg, 3.49ミリモル)で処理する。イソプロパノールよりの晶出を試みた後、所望のシュウ酸塩(1.0g)をアセトニトリル/イソプロピルエーテルよりうまく晶出させる。また母液より第2収得物(130mg)を晶出させる。2つの収得物をコンバインし、アセトニトリル/イソプロピルエーテルより再結晶して、992mgの所望モノオキサレート塩を得る。酢酸エチル/メタノール(微量)より再結晶して、420mgの白色結品を得る。第1収得物をエーテルでリンスした

モル) および乾燥トリエチルアミン(5.58ml, 40.0ミリモル)の溶液を、気密注射器を介してホスゲンの1.3Mベンゼン溶液(9.9ml, 12.9ミリモル)で処理し、0°で2時間攪拌する。得られる混合物をN-ベンゼン-N-メチルエタノールアミン(2.4ml, 14.8ミリモル)で処理し、室温で一晩攪拌する。次いで反応液を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.09gの6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-メトキシ-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸 5-エチル, 1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステルを透明油状物で得る。

TLC(シリカゲル, 15%酢酸エチル/ジクロロメタン), $R_f = 0.39$

b) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸 5-エチル, 1-(2-

後、母液より第2収得物約400mgを析出する。これら2つの収得物をコンバインし、エーテルでトリチュレートして760mgの6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸 5-エチル, 1-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステルを白色結晶で得る。a.p.(徐々)105~155°。

TLC(シリカゲル, 10%メタノール/ジクロロメタン), $R_f = 0.51$

元素分析($C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_5 \cdot C_2H_3O_2$ として)

計算値: $C 53.12$, $H 4.79$, $N 6.88$,

$Cl 11.61$

実測値: $C 52.98$, $H 4.69$, $N 6.93$,

$Cl 11.61$

実施例 30

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸 1-(1-メチルエチル), 5-

(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリジンカルボン酸2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル

ジメチルホルムアミド(10ml)中の2-(3-ニトロフェニル)メチレン-3-オキソブタン酸2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチルエステル(5.0g、10.6ミリモル)の溶液を、2-メチルイソ尿素1水素スルフェート(2.37g、13.78ミリモル)および重炭酸ナトリウム(6.0g、71.4ミリモル)で処理する。反応液を室温で1時間攪拌せしめ、次いで70°で16時間加熱する。室温まで冷却後、これをエーテル/ジクロロメタン(75:25)で希釈し、濾過し、濾液を水および塩水で洗う。硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を蒸発させて黄色油状物を得る。3%メタノール/ジクロロメタンを用いてフラッシュクロマトグラフィーを行い、2.52gの1,4-

クロロホルムで抽出する。コンバインした抽出物を塩水で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。蒸発して無色油状物を得、これをエーテルに溶解しエーテル性塩酸(1.2N溶液、4.5ml)で処理する。析出した無色固体を濾過し、高減圧下70°で乾燥して2.2gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩を得る。m.p.(泡伏化)128°(105°以上で軟化)。

実施例31

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリジンジカルボン酸1-(1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル),5-(1-メチルエチル)エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリジンジカルボ

ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリジンカルボン酸2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチルエステルを得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩

ジクロロメタン(7.0ml)およびピリジン(1.5ml、18.3ミリモル)中の上記aの生成物(2.0g、4.57ミリモルの溶液をアルゴン下0°に冷却し、クロロギ酸イソプロピル(0.65ml、5.48ミリモル)で処理する。処理終了後、冷却浴を取外し、反応液を室温で2時間攪拌せしめる。溶媒を減圧除去し、残渣をメタノール(12ml)に溶解する。次いでこれを2.5N-塩酸(50ml)で処理し、反応液を室温で1時間攪拌する。メタノールを蒸発させ、残渣を1N-水酸化ナトリウムでpHが約10~11となるまで処理し、次いで

ン酸1-(1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル),5-(1-メチルエチル)エステル

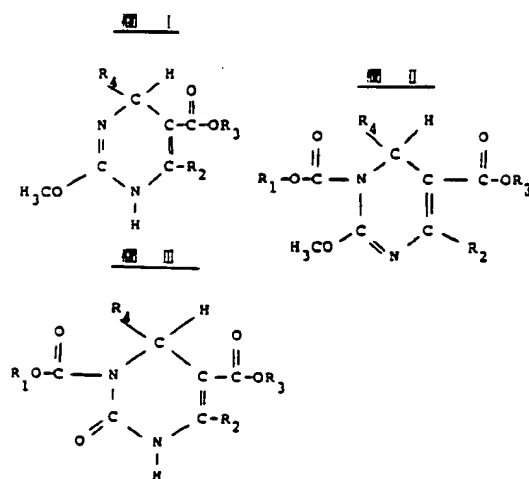
アルゴン下水浴におけるジクロロメタン(30ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(5.03g、15.1ミリモル)(実施例11(a)の記載に「製造」および乾燥トリエチルアミン(10.5ml、75.4ミリモル)に、気密注射器でホスゲンの1.3Mベンゼン溶液(15.1ml、19.6ミリモル)を滴下して処理する。得られる混合物を水浴で20時間攪拌する。新しい水浴で冷却後、混合物を更にトリエチルアミン(5.5ml、39.5ミリモル)およびホスゲンの1.3Mベンゼン溶液(7.5ml、9.8ミリモル)で処理する。水浴で4時間攪拌後、反応液をN-ベンゼン-4-ヒドロキシビペリジン(3.75g、19.6ミリモル)で処理し、室温で18時間攪拌する。次いで反応液をジクロロメタンで希釈し、水および飽和塩化ナトリウムで洗う。次いで蒸発有機相をフラッシュクロマトグラ

フィーに付し、4.1gの2-メトキシ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(5H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-(フェニルメチル)-4-ビベリジニル),5-(1-メチルエチル)エステルを油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-(フェニルメチル)-4-ビベリジニル),5-(1-メチルエチル)エステル・モノ塩酸塩

テトラヒドロフラン/メタノール(各18ml)中の上記aエステル生成物(1.22g, 2.21ミリモル)の溶液を1N-塩酸(3.0ml, pH1)で処理し、室温で90分攪拌する。飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、部分蒸発する。残った水性相を酢酸エチルで抽出する。コンバインした有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、炭酸カリウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をエーテルに溶かし、1.2Mエーテル性塩酸(3.0ml, 3.6ミリモル)で処理する。沈殿した固体を濾過し、減圧乾燥する。

ルを反応させ、欄IIに示す対応する1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエステルを得る。塩酸で処理して欄IIIに示す生成物を得る。



得られる不純生成物をイソプロパノールより品出させ、アセトニトリル/エーテルでトリチュートして、944mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-(フェニルメチル)-4-ビベリジニル),5-(1-メチルエチル)エステル・モノ塩酸塩を無色固体で得る。m.p. 250°より大。

TLC(シリカゲル、10%メタノール/ジクロロメタン), Rf = 0.54

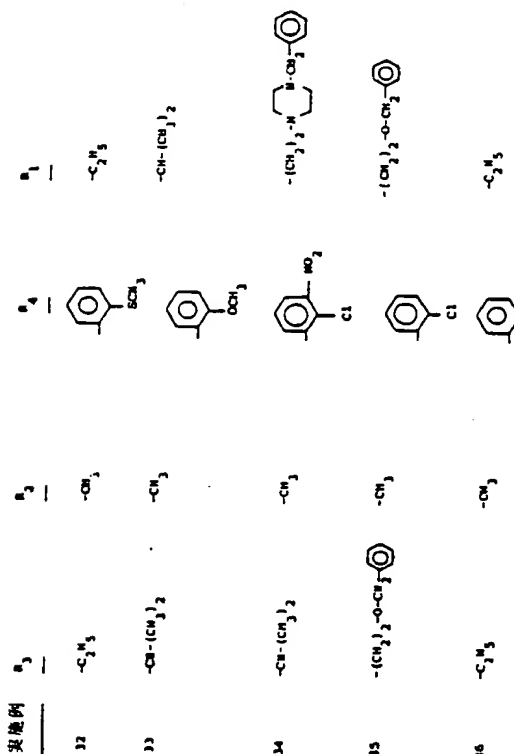
元素分析(C₂₈H₃₁N₃O₇・HCl・0.37H₂Oとして)

計算値: C 58.01, H 5.87, N 9.66, Cl 6.12

実測値: C 58.01, H 5.87, N 9.53, Cl 6.12

実施例32~52

実施例2から25および27から31と同様に、下記の欄Iに示す置換1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-5-ピリミジンジカルボン酸エステ



実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
37		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
38		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
39		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
40		-CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂		-C ₂ H ₅
41		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
42		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -S-CH ₃		-(CH ₂) ₂ -S-CH ₃
43		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -S-CH ₂ -C ₆ H ₅		-C ₂ H ₅
44		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₂		-C ₂ H ₅
45		-CH ₃	-CH ₂ -C(=O)-N ⁺ (CH ₃) ₂		-C ₂ H ₅
実施例	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
46		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
47		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
48		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
49		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
50		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
51		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅
52		-CH ₃	-C ₂ H ₅		-C ₂ H ₅

実施例 43、44 および 50 における N-保護基は、合成の最終工程で除去する。

実施例 53

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド中の2-[(2-(トリフルオロメチル)フェニル)メチレン-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.8g, 10.0ミリモル)の溶液をS-(ベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(2.43g, 12.0ミリモル)および酢酸ナトリウム(9.84g, 12.0ミリモル)で処理する。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いで60℃で4時間加熱する。次いで反応物を室温まで冷却し、エーテルで希釈し、濾過する。濾液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発する。

まで温める。次いで、反応液を一夜攪拌した後、酢酸エチルで希釈する。得られる溶液を1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去して黄色泡状物を得る。ヘキサンから結晶化して、3.11gの4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルの黄色結晶を得る。m.p. = 85.5~87.5°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 30:70)、Rf = 0.64。

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル

乾燥アセトニトリル(5ml)中の4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル(1.0g, 1.97ミリモル)の溶液を、アルゴン下プロモトリメチ

ルシランをフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中、2%酢酸エチル)で精製して、3.6gの1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを淡黄色泡状物で得る。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 30:70)、Rf = 0.51。

b) 4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20ml)およびピリジン(1.2ml)中の1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(3.3g, 7.6ミリモル)の溶液をアルゴン下、0℃に冷却し、クロロギ酸エチル(0.9ml, 9.0ミリモル)を滴下する。触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え、反応液を室温

ルシラン(1.0ml, 7.57ミリモル)で処理する。反応液を60℃で一夜加熱し、次いで室温まで冷却する。幾らかの発生物質はまだ存在している(TLC)。アセトニトリルと過剰のプロモトリメチルシランを蒸発させ、得られる残渣を酢酸エチルで希釈する。この溶液(黄色)を5%重炭酸ナトリウムと塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を蒸発させ、残渣をヘキサン中15%アセトンで溶融するフラッシュクロマトグラフィーに付す。所望の生成物を含有する画分を合わせて蒸留し、残渣をイソプロピルエーテル/ヘキサンから結晶化して405gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。m.p. = 106~108°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 40:60)、Rf = 0.48。

元素分析(C, H, F, N, O, Sとして)

計算値: C 51.92, H 4.60, N 6.73,

S 7.70、F 13.69

実測値: C 51.99、H 4.63、N 6.61、

S 7.86、F 13.70

実施例54

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル塩酸塩
乾燥ジメチルホルムアミド(7.0 ml)中の2-[(2-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(3.09g、11.4ミリモル)の溶液を、アルゴン下S-(ベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(2.31 ml、11.4ミリモル)および酢酸ナトリウム(984 mg、12.0ミリモル)で処理する。反応液を60℃で4時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却する。酢酸エチルで希釈し、固体を濾別する。濾液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で

-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20 ml)およびピリジン(2.16 ml、26.7ミリモル)中の1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル塩酸塩(4.09g、10.0ミリモル)の溶液をアルゴン下、0℃に冷却し、クロロギ酸エチル(1.1 ml、11.0ミリモル)を滴下する。滴下終了後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で3時間攪拌する。次いで、酢酸エチルで希釈し、得られる溶液を水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、溶媒を除去し、エーテル-ヘキサンから結晶化して、4.01gの4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。m.p. = 110~112°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 40:60)、Rf = 0.53。

乾燥した後、溶媒を蒸発させて黄色油状物を得る。この物質をイソプロパノール(30 ml)に溶解して、メタノール性塩酸(4N溶液で3.5 ml)で処理する。大部分のメタノールを蒸発させ、蒸留液を一夜冷蔵する。沈降している固体を濾過し、イソプロパノールで洗浄し、乾燥して4.4gの1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-2-[(フェニルメチル)チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル塩酸塩を淡黄色固体で得る。イソプロパノール-ジクロロメタンから再結晶して分析学的に純粋な資料を得る。m.p. = 151.5~153°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン = 40:60)、Rf = 0.38。

元素分析(C₂₁H₁₇N₃O₅S・HClとして)

計算値: C 56.31、H 4.95、N 9.38、

S 7.16、Cl 7.91

実測値: C 56.18、H 5.15、N 9.15、

S 6.90、Cl 7.87

b) 4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2

元素分析(C₁₇H₁₃N₃O₅Sとして)

計算値: C 59.61、H 5.21、N 8.69、

S 6.63

実測値: C 59.82、H 5.32、N 8.52、

S 6.66

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

乾燥アセトニトリル中の4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-[(フェニルメチル)チオ]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル(2.09g、4.14ミリモル)の懸濁液をアルゴン下、気密注射器を介してプロモトリメチルシラン(2.5 ml)で処理する。反応混合物を70°で36時間加熱し、次いで室温まで冷却する。溶媒を除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中25%酢酸エチル)で精製する。イソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化して、所望の生成物である3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-ニトロフェニル)-2-チオ

キソ-1.5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジ
エチルエステル5.90gを得る。m.p.=130~
132°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘ
キサン=50:50)、Rf=0.48。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値:C 51.90, H 4.87, N 10.68,
S 8.15

実測値:C 51.94, H 4.69, N 10.33,
S 8.04

実施例55

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒ
ドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)
-ピリミジンカルボン酸・5-メチル・1-エ
チルエステルの製造:-

a) S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩
酸塩

乾燥テトラヒドロフラン(40ml)中のチオ尿素
(3.8g, 50.0ミリモル)の溶液をアルゴン下、
0℃に冷却し、4-メトキシベンジルクロライド
(8.0g, 50.0ミリモル)を滴下する。滴下終

シベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.16g, 5.
0ミリモル)および酢酸ナトリウム(4.20g, 5.
0ミリモル)で処理する。反応物を60℃で4時
間加熱し、次いで室温まで冷却する。酢酸エチル
で希釈し、固体を濾別する。濾液を水、重炭酸ナ
トリウムおよび塩水で洗浄する。無水硫酸マグネ
シウム上で乾燥した後、溶媒を蒸発させて2.2
1gの4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-
ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]
チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸
メチルエステルを淡黄色泡状物で得る。TLC(シ
リカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60)、
Rf=0.38。

c) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-4-メチ
ル-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]
-1.5(6H)-ピリミジンカルボン酸・5-
メチル・1-エチルエステル

ジクロロメタン(10ml)およびピリジン(0.8
ml)中の4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-
ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチ

ル]チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン
酸メチルエステル(2.17g, 4.80ミリモル)
の溶液をアルゴン下、0℃にて、クロロギ酸エチ
ル(0.6ml, 6.5ミリモル)を滴下する。滴下終
了後、反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌す
る。無水エーテル(60ml)を加え、得られる溶液
を水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で
洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、蒸
留して黄色泡状物を得る。エーテル-ヘキサンか
ら結晶化して、2.25gの6-(2,3-ジクロロ
フェニル)-4-メチル-2-[[[(4-メトキシフェ
ニル)メチル]チオ]-1.5(6H)-ピリミジン
カルボン酸・5-メチル・1-エチルエステルを
得る。m.p.=134~135°。TLC(シリカ
ゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60)、Rf
=0.53。

元素分析(C, H, N, O, S・HClとして)

計算値:C 46.45, H 5.63, N 12.04,
S 13.78, Cl 15.23

実測値:C 46.48, H 5.64, N 12.25,
S 13.74, Cl 15.31

b) 4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジ
ヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]
チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸
メチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド(5ml)中の2-[[[(2,
3-ジクロロフェニル)メチレン]-3-オキソプ
タン酸メチルエステル(1.36g, 5.0ミリモル)
の溶液を、アルゴン下、室温でS-(4-メトキ

ル]チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン
酸メチルエステル(2.17g, 4.80ミリモル)
の溶液をアルゴン下、0℃にて、クロロギ酸エチ
ル(0.6ml, 6.5ミリモル)を滴下する。滴下終
了後、反応混合物を室温まで温め、3時間攪拌す
る。無水エーテル(60ml)を加え、得られる溶液
を水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で
洗浄する。無水硫酸マグネシウム上で乾燥後、蒸
留して黄色泡状物を得る。エーテル-ヘキサンか
ら結晶化して、2.25gの6-(2,3-ジクロロ
フェニル)-4-メチル-2-[[[(4-メトキシフェ
ニル)メチル]チオ]-1.5(6H)-ピリミジン
カルボン酸・5-メチル・1-エチルエステルを
得る。m.p.=134~135°。TLC(シリカ
ゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60)、Rf
=0.53。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値:C 55.07, H 4.62, N 5.35,
S 6.12, Cl 13.55

実測値:C 55.15, H 4.47, N 5.42,

S 6.33, C 13.47

d) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジ
ヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-
ピリミジンジカルボン酸・5-メチル・1-エ
チルエステル

無水ベンゼン(5 ml)中の(c)項のエステル生成
物(1.0 g, 1.91ミリモル)の懸濁液をアルゴ
ン下、トリフルオロ酢酸(0.5 ml)で処理する。
得られる溶液を70°(オイルバス)で30時間加
熱する。次いで、反応物を周囲温度にまで冷却し、
溶媒を除去する。残渣をシリカゲル(ジクロロメ
タン中、5%酢酸エチル)上のクロマトグラフィー
に付して精製する。得られる生成物をジクロロ
メタン-イソプロピルエーテルから結晶化して5
89 mgの黄色固体生成物を得る。この物質を前の
部分と合わせて再結晶し、6-(2,3-ジクロロ
フェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-
チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン
酸・5-メチル・1-エチルエステルの分析上純
粋な試料を得る。m.p.=190~191°。TL

塩(1.51 g, 6.5ミリモル)および酢酸ナトリ
ウム(0.54 g, 6.5ミリモル)の混合物を、攪
拌し、60°で4時間加熱し、冷却してエーテル
で希釈する。水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で
抽出した後、乾燥した溶液をさらに蒸発して2.
8 gの粗1,4-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェ
ニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チ
オ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エ
チルエステルを油状物で得る。

b) 6-(2-メトキシフェニル)-2-[[[(4-
メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-
1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチル
エステル ピリジン(1.1 ml)を含むジクロロメ
タン(1.5 ml)中の(a)項の粗エチルエステル生成
物(2.8 g, 6.5ミリモル)の溶液を5°に冷却
し、クロロギ酸エチル(0.8 ml, 8.0ミリモル)
を滴下して処理し、次いで室温で4時間攪拌する。
エーテルで希釈した後、該溶液を水、1N塩酸、
飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。溶
液を乾燥して蒸発し、2.0 gの6-(2-メトキ

C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:6
0)、Rf=0.43。

元素分析(C₂₄H₂₆O₄N₂Sとして)

計算値: C 47.65, H 4.00, N 6.95,

S 7.95, C 17.65

実測値: C 47.91, H 3.97, N 6.56,

S 7.92, C 17.50

実施例56

3,6-ジヒドロ-6-(2-メトキシフェニル)-
4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピ
リミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:
-

a) 1,4-ジヒドロ-4-(2-メトキシフェニ
ル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チ
オ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチ
ルエステル

ジメチルホルムアミド(7.0 ml)中の2-[(2-
メトキシフェニル)メチレン]-3-オキソブタ
ン酸エチルエステル(1.61 g, 6.5ミリモル)
とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸

シフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メ
チル]チオ]-4-メチル-1,5(6H)-ピリミ
ジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で
得る。m.p.=116~118°。

元素分析(C₂₈H₃₀N₂O₆Sとして)

計算値: C 62.50, H 6.25, N 5.60

実測値: C 62.34, H 6.01, N 5.49

c) 3,6-ジヒドロ-6-(2-メトキシフェニ
ル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-
ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ベンゼン(1.2 ml)中の(b)項のジエチルエス
テル生成物(2.0 g, 4.0ミリモル)とトリフル
オロ酢酸(1.1 ml)の溶液を、70°で30分加熱
する。溶媒を蒸発させ、残渣をジクロロメタン:
酢酸エチル(98:2)を用いたフラッシュクロマ
トグラフィーに付し、0.7 gの所望生成物含有混
合物を得る。この物質を0.3 gの前工程で得た類
似混合物と合わせ、酢酸エチル:ヘキサン(1:3)
を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、
0.44 gの3,6-ジヒドロ-6-(2-メトキシ

フェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。a.p.=117~118°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1)、Rf=0.55。

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₃Sとして)

計算値:C 57.12、H 5.85、N 7.40、

S 8.47

実測値:C 56.99、H 5.97、N 7.19、

S 8.27

実施例57

6-(2-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:

a) 4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド中の2-[(2-クロロフェ

ニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを希釈し、水、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で抽出する。乾燥溶液を濃縮して小容量とし、徐々に結晶化する。結果として、1.0gの黄色生成物を得る。a.p.=107~109°。母液を濃縮し、ピリジン(0.4ml)を含むジクロロメタン、クロロギ酸エチル(0.25ml)での処理を繰り返し、全量1.33gの6-(2-クロロフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。

元素分析(C₂₂H₂₂N₂O₃Sとして)

計算値:C 59.69、H 5.40、N 5.57

実測値:C 60.03、H 5.55、N 5.53

c) 6-(2-クロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ベンゼン(8ml)中の、(b)項で生成したジエチルエステル(1.3g、2.5ミリモル)およびトリフルオロ酢酸(0.65ml)の溶液を攪拌しながら

ニル)メチル]-3-オキソブタン酸エチルエステル(1.25g、5.0ミリモル)、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.16g、5.0ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.42g、5.0ミリモル)の溶液を攪拌し、60°で4時間加熱する。溶液を冷却後、エーテルを加え、エーテル、重炭酸ナトリウム、塩水で抽出し、次いで乾燥・蒸発して2.0gの4-(2-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

b) 6-(2-クロロフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ピリジン(0.8ml)を含むジクロロメタン(12ml)中の(a)項で生成したエチルチエステル生成物(2.0g、4.6ミリモル)の溶液を攪拌しながら5°に冷却し、クロロギ酸エチル(0.5ml、5.2ミリモル)を滴下する。室温で16時間時間攪

拌した後、溶液をエーテルで希釈し、水、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で抽出する。乾燥溶液を濃縮して小容量とし、徐々に結晶化する。結果として、1.0gの黄色生成物を得る。a.p.=107~109°。母液を濃縮し、ピリジン(0.4ml)を含むジクロロメタン、クロロギ酸エチル(0.25ml)での処理を繰り返し、全量1.33gの6-(2-クロロフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。

元素分析(C₂₂H₂₂N₂O₃Sとして)

計算値:C 59.69、H 5.40、N 5.57、

C 9.25、S 8.37

実測値:C 59.02、H 4.96、N 7.11、

C 9.58、S 8.30

実施例58

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:

a) 1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(4-ニト

ロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチル
エステル

ジメチルホルムアミド(8.0 ml)中の2-[(4-
-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン
酸エチルエステル(1.97g, 7.5ミリモル)と
S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩
(1.74g, 7.5ミリモル)および酢酸ナトリウ
ム(0.63g, 7.5ミリモル)の混合物を、攪拌
しながら70°で4時間加熱する。冷却後、エー
テルを加え、その溶液を水、重炭酸ナトリウムお
よび塩水で洗浄する。乾燥した溶液をさらに蒸発
して3.1gの粗1.4-ジヒドロ-2-[(4-メ
トキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4
-(4-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボ
ン酸エチルエステルを油状物で得る。

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]
-4-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-1,
5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエス
テル
ピリジン(1.2 ml)を含むジクロロメタン(20

-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンジカルボ
ン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。a.p. =
163~165°。TLC(シリカゲル、酢酸エ
チル/ヘキサン=1:1)、R_f=0.45。

元素分析(C₁₇H₁₆N₂O₄Sとして)

計算値: C 51.89, H 4.86, N 10.68,
S 8.14

実測値: C 52.03, H 4.88, N 10.56,
S 7.95

実施例59

3,6-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)
-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピ
リミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:

a) 1.4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェ
ニル)メチル]チオ]-4-(4-メトキシフェニル)
-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル
エステル

ジメチルホルムアミド(7.0 ml)中の2-[(4-
-メトキシフェニル)メチレン]-3-オキソブタ

al)中の(a)項のエチルエステル生成物(3.1g,
7.0ミリモル)の溶液を5°に冷却し、クロロギ
酸エチル(0.92 ml, 9.0ミリモル)を添加して
処理する。室温で16時間攪拌後、溶液をエーテ
ルで希釈し、水、1N塩酸、飽和重炭酸ナトリウ
ムおよび塩水で洗浄する。溶液を乾燥して蒸発し、
2.95gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]
チオ]-4-メチル-6-(4-ニトロフェニル)
-1.5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチ
ルエステルを少量の不純物を含む油状物で得る。

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(4-ニ
トロフェニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ピ
リミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ベンゼン(20 ml)中の(b)項のジエチルエス
テル生成物(2.9g, 5.6ミリモル)とトリフルオ
ロ酢酸(1.5 ml)の溶液を、70°で3時間加熱
する。溶液を蒸発させ、残渣をジクロロメタン:
酢酸エチル(98:2)を用いたフラッシュクロマ
トグラフィーに付し、1.05gの3,6-ジヒド
ロ-4-メチル-6-(4-ニトロフェニル)-2

ン酸エチルエステル(1.49g, 6.0ミリモル)
とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸
塩(1.4g, 6.0ミリモル)および酢酸ナトリウ
ム(0.5g, 6.0ミリモル)の混合物を、攪拌し
ながら70°で4時間加熱する。冷却後、エーテ
ルを加え、その溶液を水、重炭酸ナトリウムお
よび塩水で洗浄する。乾燥した溶液をさらに蒸発し
て2.2gの1.4-ジヒドロ-2-[(4-メトキ
シフェニル)メチル]チオ]-4-(4-メトキシフェ
ニル)-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸
エチルエステルを油状物で得る。

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]
-4-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-1,
5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエス
テル

ピリジン(0.86 ml)を含むジクロロメタン(1
5 ml)中の(a)項のエチルエステル生成物(2.2g,
5.1ミリモル)の溶液をクロロギ酸エチル(0.
63 ml, 6.5ミリモル)でゆっくりと処理する。
室温で一晩攪拌後、溶液をエーテルで希釈し、水、

1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、2.45gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(4-メトキシフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを少量の不純物を含む油状物で得る。

c) 3,6-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(25 ml)中の、(b)項の粗ジエチルエステル生成物(2.45g、4.9ミリモル)とトリフルオロ酢酸(1.42 ml、15ミリモル)およびエタンチオール(0.63g、10ミリモル)の溶液を、室温で60時間攪拌する。溶液を蒸発させ、残液を酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、油状物(ゆっくりと固化)から1.15gの3,6-ジヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。n.

尿素塩酸塩(1.4g、6.0ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.5g、6.0ミリモル)の混合物を、攪拌しながら70°で4時間加熱する。冷却した混合物にエーテルを加え、その溶液を水、重炭酸溶液を蒸発して3.0gの1,4-ジヒドロ-2-[ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥し[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを油状物で得る。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1)、Rf=0.55。

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ピリジン(1.0 ml)を含むジクロロメタン(15 ml)中の(a)項のエチルエステル生成物(3.0g、6ミリモル)の冷溶液にクロロギ酸エチル(0.84 ml、7ミリモル)をゆっくりと滴下して処理し、室温で16時間攪拌する。溶液にエーテルを加え、

p.=130~132°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1)、Rf=0.45。

元素分析(C₂₈H₂₂N₂O₆Sとして)

計算値:C 57.12、H 5.85、N 7.40、S 8.47

実測値:C 57.18、H 5.88、N 7.24、S 8.31

実施例60

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(7.0 ml)中の2-[[2-(フェニルメトキシ)フェニル]メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(1.94g、6ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ

水、1 N塩酸、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、黄色固体を得る。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、2.4gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。

元素分析(C₂₈H₂₂N₂O₆Sとして)

計算値:C 66.87、H 5.96、N 4.87、S 5.57

実測値:C 66.72、H 5.97、N 4.55、S 5.49

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(25 ml)中の、(b)項のジエチルエステル生成物(1.8g、3ミリモル)とトリフルオロ酢酸(1.3g、11ミリモル)およびエタンチオール(0.4g、6ミリモル)の溶液を、還流下

32時間攪拌する。冷却した溶液をイソプロピルエーテルで希釈し、1.2gの黄色固体を晶出させる。m.p. = 153~155°。この物質を50°にてイソプロピルエーテル(50ml)および酢酸エチル(16ml)に溶解する。約40mlの溶媒を蒸発除去する。冷却した溶液から0.95gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色結晶で得る。m.p. = 155~157°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1)、Rf = 0.60。

元素分析(C₂₂H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 63.41, H 5.76, N 6.16,
S 7.05

実測値: C 63.37, H 5.66, N 6.12,
S 6.73

実施例61

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,

ジカルボン酸エチルエステルを油状物で得る。

元素分析(C₂₂H₁₈N₂F₃O₄Sとして)

計算値: C 59.46, H 4.99, N 6.03

実測値: C 59.61, H 5.38, N 5.84

b) 2-[[4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15ml)中の、(a)項のエチルエステル生成物(1.5g、3.2ミリモル)とピリジン(0.54ml)の冷溶液にクロロギ酸エチル(0.44g、4ミリモル)を滴下する。溶液を室温で16時間攪拌し、次いでエーテルで希釈し、水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、1.57gの2-[[4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

元素分析(C₂₈H₂₇N₃F₃O₆Sとして)

5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[[4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジメチルホルムアミド(10.0ml)中の2-[[3-(トリフルオロメチル)フェニル]メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.0g、6.9ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.62g、6.9ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.53g、6.9ミリモル)の混合物を、70°で4時間加熱する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥した溶液を蒸発して2.85gの油状物を得る。酢酸エチル:ヘキサンを用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.57gの1,4-ジヒドロ-2-[[4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ピリミ

計算値: C 58.19, H 5.07, N 5.22

実測値: C 58.02, H 5.13, N 5.20

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20ml)中の、(b)項のジエチルエステル生成物(1.5g、2.8ミリモル)とトリフルオロ酢酸(0.82ml、10ミリモル)およびエタンチオール(0.36g、5.7ミリモル)の溶液を、室温で24時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、半固体状の残渣(1.6g)を得る。この物質を酢酸エチル:ヘキサンを用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.82gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色結晶で得る。m.p. = 98~100°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:1)、Rf = 0.65。

元素分析(C, H, N, F, O, Sとして)

計算値: C 51.91, H 4.59, N 6.72,

F 13.68, S 7.69

実測値: C 52.07, H 4.70, N 6.41,

F 13.35, S 7.58

実施例62

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[2-(メチルチオ)フェニル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(10.0 ml)中の2-[[2-(メチルチオ)フェニル]メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.0g, 7.5ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.76g, 7.5ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.66g, 8.0ミリモル)の混合物を、7

0°で6時間攪拌しながら加熱する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥した溶液を蒸発して3.0gの油状物を得る。酢酸ニチル:ヘキサン(1:4)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.13gの1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシベンジル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを黄色油状物で得る。

b) 2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15 ml)中の、(a)項のエチルエステル生成物(2.1g, 4.7ミリモル)とピリジン(0.78 ml, 9ミリモル)の溶液にクロロギ酸エチル(0.63g, 5.8ミリモル)を滴下し、室温で一晩攪拌する。次いでエーテルで希釈し、水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗

浄する。乾燥溶液を蒸発し、2.1gの2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物(徐々に固化)で得る。m.p. = 87~89°。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 60.67, H 5.87, N 5.44

実測値: C 61.00, H 5.98, N 5.17

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20 ml)中の、(b)項のジエチルエステル生成物(2.1g, 4ミリモル)とトリフルオロ酢酸(1.18 ml, 13.7ミリモル)およびエタンチオール(0.52g, 8ミリモル)の溶液を、室温で16時間攪拌する。次いで混合物を10時間加熱還流し、溶液を蒸発させ、徐々に固化する油状物を得る。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.34gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(メチルチオ)フェニル]-2-

チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。m.p. = 148~150°。TLC(シリカゲル、酢酸ニチル:ヘキサン=1:2)、Rf=0.30。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 54.79, H 5.61, N 7.10,

S 16.25

実測値: C 54.62, H 5.56, N 7.01,

S 16.09

実施例63

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-(3-メトキシフェニル)-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(10.0 ml)中の2-[[[(3-メトキシフェニル)メチレン]-3-オキソブタ

ン酸エチルエステル(2.0g、8ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.87g、8ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.67g、8ミリモル)の混合物を、70°で4時間攪拌する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥した溶液を蒸発して2.85gの不純油状物を得る。酢酸エチル:ヘキサン(1:3)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.0gの1.4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシベンジル)メチル]チオ]-4-(3-メトキシフェニル)6-メチル-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルを油状物で得る。

b) 2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-(3-メトキシフェニル)-4-メチル-1.5(6H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15ml)中の、(a)項のエチルエステル生成物(2.0g、4.7ミリモル)とビリジン(0.78ml、9ミリモル)の冷溶液にクロロ

で冷却して、0.8gの3.6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルをクリーム色結晶で得る。m.p. = 107~109°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン = 1:2)、Rf = 0.30。

元素分析(C₂₄H₂₂N₄O₄Sとして)

計算値: C 57.12、H 5.85、N 7.40、S 8.47

実測値: C 57.05、H 5.76、N 7.46、S 8.33

実施例64

3.6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1.5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1.4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

キ酸エチル(0.64g、5.8ミリモル)を蒸下し、室温で一晩攪拌する。次いでエーテルで希釈し、水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、1.95gの2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-(3-メトキシフェニル)-4-メチル-1.5(6H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルを油状物(徐々に固化)で得る。m.p. = 79~81°。

元素分析(C₂₄H₂₂N₄O₄Sとして)

計算値: C 62.62、H 6.06、N 5.61

実測値: C 62.55、H 6.08、N 5.63

c) 3.6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メトキシフェニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20ml)中の、(b)項のジエチルエステル生成物(1.95g、3.9ミリモル)とトリフルオロ酢酸(1.14ml、13.2ミリモル)およびエタンチオール(0.5g、8ミリモル)の溶液を、室温で16時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残査をイソプロピルエーテルに溶解し、次の

ジメチルホルムアミド(10.0ml)中の2-[[3-(フェニルメトキシ)フェニル]メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.0g、6.1ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.4g、6.1ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.52g、6.1ミリモル)の混合物を、70°で6時間攪拌しながら加熱する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥した溶液を蒸発して3.0gの油状物を得る。酢酸エチル:ヘキサン(1:3)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.76gの1.4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシベンジル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルを油状物で得る。

b) 2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-1.5(6H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15 ml)中の、(a)項のエチルエステル生成物(1.76g、3.5ミリモル)とピリジン(0.58 ml、7.1ミリモル)の冷溶液にクロギ酸エチル(0.48g、4.4ミリモル)を滴下し、室温で24時間攪拌する。次いでエーテルで希釈し、水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、1.76gの2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-(フェニルメトキシ)フェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 66.87, H 5.96, N 4.87

実測値: C 66.70, H 6.17, N 4.71

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20 ml)中の、(b)項のジエチルエステル生成物(1.87g、3.2ミリモル)と

a) 1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-クロロフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(10 ml)中の2-[(3-クロロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.0g、7.9ミリモル)とS-(4-メトキシフェニル)チオイソ尿素塩酸塩(1.84g、7.9ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.66g、7.9ミリモル)の混合物を、70°で6時間加熱する。冷却後、エーテルを加え、次いで水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥した溶液を蒸発して3.1gの油状物を得る。酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.0gの1,4-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-クロロフェニル)-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを黄色油状物で得る。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

トリフルオロ酢酸(0.94 ml、11.4ミリモル)およびエタントール(0.49g、3.7ミリモル)の溶液を、室温で16時間攪拌する。溶液を蒸発させ、2.0gの油状物を得る。酢酸エチル:ヘキサン(1:4)を用いたフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.95gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[3-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。m.p. = 119~121°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:2)、Rf=0.30。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 63.55, H 5.55, N 6.17,

S 7.06

実測値: C 63.23, H 5.70, N 6.06,

S 6.82

実施例65

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

計算値: C 61.45, H 5.15, N 6.51

実測値: C 61.18, H 5.43, N 6.34

b) 2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-クロロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15 ml)中の、(a)項のエチルエステル生成物(2.0g、4.6ミリモル)とピリジン(0.76 ml、9.3ミリモル)の冷溶液にクロギ酸エチル(0.48g、4.4ミリモル)を滴下し、室温で24時間攪拌する。溶液をエーテルで希釈し、水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄する。乾燥溶液を蒸発し、1.87gの2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-クロロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 66.87, H 5.96, N 4.87

実測値: C 66.70, H 6.17, N 4.71

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20g)中の、(b)項のジニチルエステル生成物(2.1g、4.1ミリモル)とトリフルオロ酢酸(1.2g、14.5ミリモル)およびエタンチオール(0.52g、16ミリモル)の溶液を、室温で16時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、油状残渣をイソプロピルエーテル(20g)に溶解し、次いで水浴中で冷却して、1.0gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-クロロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルをクリーム色結晶で得る。n_D²⁰ = 95~97°。TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2)、R_f=0.40。

元素分析(C₁₇H₁₆N₂O₄Sとして)

計算値: C 53.32、H 5.00、N 7.31、
Cl 9.25、S 8.37

実測値: C 53.34、H 5.01、N 7.23、
Cl 9.19、S 8.09

を得る。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.6gのクリーム状着色固体の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-シアノフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを得る。n_D²⁰ 124~126°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1)、R_f=0.55

元素分析(C₂₂H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 65.53、H 5.49、N 9.96、
S 7.60

実測値: C 65.62、H 5.52、N 9.82、
S 7.60

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-シアノフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15g)中の上記 a)エチルエステル生成物(1.25g、2.9ミリモル)およびピリジン(0.5g、6.0ミリモル)の冷溶液に、ク

実施例 6

3,6-ジヒドロ-6-(3-シアノフェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-シアノフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(12g)中の2-[(3-シアノフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.6g、10.7ミリモル)、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(2.5g、10.7ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.84g、10.7ミリモル)の混合物を70°で6時間攪拌、加熱する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥溶液を蒸発して4.2gの油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)を用いてフラッシュクロマトグラフィーを行い、2.0gの油状物

クロギ酸エチル(0.39g、3.6ミリモル)を添加して処理し、室温で4時間攪拌する。エーテルを加え、溶液を水、1N塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、1.45gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-シアノフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得、ゆっくり固化せしめる。n_D²⁰ 85~87°。

元素分析(C₂₂H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 63.26、H 5.51、N 8.51
実測値: C 63.25、H 5.54、N 8.57

c) 3,6-ジヒドロ-6-(3-シアノフェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15g)中の上記 b)ジニチルエステル生成物(1.4g、2.8ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.9g、10ミリモル)およびエタンチオール(0.39g、6.2ミリモル)の溶液を室温で16時間攪拌する。溶媒を蒸発させ、油状

残渣をイソプロピルエーテルに溶解し、次いで素早く濾過して少量の不溶物質を除去する。濾過して0.74gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-6-(3-シアノフェニル)-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p. 155~156°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.45

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 57.89, H 5.12, N 11.25,

S 8.58

実測値: C 58.14, H 5.23, N 11.10,

S 8.44

実施例 67

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-メチルフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチ

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15ml)中の上記 a)エチルエステル生成物(2.0g, 4.8ミリモル)およびピリジン(0.8ml, 9.6ミリモル)の冷溶液に、クロロギ酸エチル(0.6g, 5.9ミリモル)を滴下して処理し、室温で4時間攪拌する。エーテルを加えた後、水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、1.7gの黄色固体の2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p. 100~102°。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 64.70, H 6.26, N 5.80

実測値: C 64.97, H 6.59, N 5.45

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピ

ルエステル

ジメチルホルムアミド(12ml)中のS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(2.5g, 10.7ミリモル)、2-[(3-メチルフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(2.5g, 10.7ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.84g, 10.7ミリモル)の混合物を、70°で6時間攪拌、加熱する。冷却後エーテルを加え、次いで水、重炭酸ナトリウムおよび塩水を加える。乾燥した溶液を蒸発して、4.4gの不純油状生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)でフラッシュクロマトグラフィーを行い、2.5gの1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-メチルフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを油状物で得、ゆっくり固化せしめる。m.p. 65~67°。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 67.28, H 6.38, N 6.82

実測値: C 67.44, H 6.52, N 6.72

リミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(15ml)中の上記 b)ジエチルエステル生成物(1.6g, 3.3ミリモル)、トリフルオロ酢酸(0.99ml, 11ミリモル)およびニタンチオール(0.43g, 6.8ミリモル)の溶液を室温で48時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残渣をイソプロピルエーテルに溶解し、晶出させて0.77gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p. 93~95°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.55。

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 59.64, H 6.11, N 7.73,

S 8.84

実測値: C 59.57, H 6.00, N 7.62,

S 8.60

実施例 68

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-メチ

ルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(50 ml)中の2-([(2-メチルフェニル)メチレン]-3-オキソプタリン酸エチルエステル(6.0g、25.8ミリモル)、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(6.0g、25.8ミリモル)および酢酸ナトリウム(2.12g、25.8ミリモル)の混合物を、70°で4時間攪拌、加熱する。冷却した混合物をエーテルで希釈し、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、9.6gの1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-4-(2-メチルフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エステルを油状物で得る。

b) 2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チ

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20 ml)中の上記 b)ジエチルエステル生成物(1.25g、2.6ミリモル)、トリフルオロ酢酸(1.0 ml、12.9ミリモル)およびエタンチオール(0.39g、6ミリモル)の溶液を室温で48時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残渣をイソプロピルエーテル(10 ml)に溶解し、ゆっくり晶出させて0.57gのクリーム状着色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-メチルフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。
m.p. 112~114°.

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.55

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 59.64, H 6.11, N 7.73, S 8.84

実測値: C 59.45, H 6.17, N 7.66,

オ]-4-メチル-6-(2-メチルフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20 ml)中の上記 a)エチルエステル生成物(2.0g、4.9ミリモル)およびピリジン(0.8 ml、10.4ミリモル)の溶液に、ジクロロメタン(3 ml)中のクロロギ酸エチル(0.64g、5.8ミリモル)の溶液を滴下して処理し、室温で4時間攪拌する。ジクロロメタンを加え、溶液を水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して油状物を得、ゆっくり固化せしめる。エーテルでトリチュレートして、1.26gのクリーム状着色固体の2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-4-メチル-6-(2-メチルフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。
m.p. 118~120°.

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 64.70, H 6.26, N 5.80

実測値: C 64.80, H 6.28, N 6.09

S 8.85

実施例 69

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-メチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル

ジメチルホルムアミド(20 ml)中の2-([(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソプタリン酸メチルエステル(5.0g、0.02モル)の溶液にアルゴン下室温にて、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(4.65g、0.02モル)を一部づつ加えて処理する。混合物を65°で3時間加熱する。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水(2回)、水性重炭酸ナトリウムおよび飽和塩水で洗う。水性成分を酢酸エチルで逆抽出する。コンバインした有機成分を乾燥(硫酸

マグネシウム)し、減圧蒸留して9.0gの粗生成物を得る。アセトン/イソプロピルエーテルより晶出させて、6.8gの1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルを得る。m.p. 125~127.5°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.48

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 59.00, H 4.95, N 9.83, S 7.50

実測値: C 58.86, H 4.82, N 9.51, S 7.25

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-メチルエステル

ジクロロメタン(10ml)中の上記 a)メチルエステル(1.0g, 2.4ミリモル)の溶液をアルゴン

計算値: C 57.70, H 5.04, N 8.41, S 6.52

実測値: C 57.84, H 5.12, N 8.43, S 6.38

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-メチルエステル

ジクロロメタン(8ml)中の上記 b)ジエチルエステル生成物(5.80mg, 1.16ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(0.3ml, 0.42g, 3.8ミリモル)およびエタンチオール(0.2ml, 0.16g, 2.7ミリモル)で一夜処理する。揮発分を減圧除去し、残渣をイソプロピルエーテル/ヘキサンのトリチュレートして、430mgの黄色粉末を得る。クロロホルム/アセトン/イソプロピルエーテルより晶出させて、380mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-メチル

下0~5°にて、ピリジン(0.5ml, 7.5ミリモル)およびクロロギ酸エチル(0.44ml, 4.6ミリモル)で処理する。次いで反応混合物を室温で4時間酸化する。混合物をエーテルで希釈し、水、1N-塩酸および水で洗い(エーテル溶液を濾過して少量の不溶物を除去)、次いで水性重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。有機画分を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧蒸留して1.58gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶解するフラッシュクロマトグラフィーに付し、740mgの所望生成物を得る。ヘキサン/イソプロピルエーテルでトリチュレートして、590mgの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-メチルエステルを得る。m.p. 99~104°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン), Rf=0.54

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

ルエステルを淡黄色粉末で得る。m.p. 163~165°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.45

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 50.65, H 4.52, N 11.08, S 8.45

実測値: C 50.72, H 4.53, N 10.86, S 8.18

実施例70

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-メチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(90ml)中の2-[(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタ

ン酸エチルエステル(13.58g、5.1ミリモル)、
S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩
(12.0g、5.1ミリモル)および酢酸ナトリウム
(4.18g、5.1ミリモル)の混合物を、70°で
4時間攪拌、加熱する。冷却後エーテルを加えた
後、水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾
燥した溶液を蒸発して油状物を得、これをイソプ
ロピルエーテルで処理して、18.8gのクリーム
状着色固体の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メ
トキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-
4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカル
ボン酸エチルエステルを得る。m.p. 95~97°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

元素分析(C₂₂H₂₂N₂O₄Sとして)

計算値: C 59.84, H 5.25, N 9.51,

S 7.26

実測値: C 59.90, H 5.26, N 9.58,

S 7.34

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チ

上記 b) エステル生成物(1.10g)をジクロロメ
タン(5ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.0ml)
およびエタンチオール(0.5ml)で処理する。反
応液を室温で一晩攪拌し、溶媒を蒸発させる。残
渣をトルエンと共に2回蒸発せしめ、生成物をジ
クロロメタン/イソプロピルエーテルより晶出さ
せて、750mgの黄色固体の3,6-ジヒドロ-
4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チ
オキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸
5-エチル, 1-メチルエステルを得る。m.p. 1
49.5~151°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=40:60), Rf=0.35

元素分析(C₂₂H₂₀N₂O₄Sとして)

計算値: C 50.65, H 4.52, N 11.08,

S 8.45

実測値: C 50.63, H 4.44, N 11.04,

S 8.21

実施例 71

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニト

ロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリ
ミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5
-メチルエステルの製造:

ジクロロメタン(6ml)およびピリジン(0.5ml)
中の上記 a) エステル生成物(1.0g、2.27
ミリモル)の溶液をアルゴン下0°に冷却し、ク
ロロギ酸メチル(0.26ml、3.37ミリモル)を
滴下して処理する。滴下終了後、冷却浴を取外し、
反応液を室温で1時間攪拌する。黄色反応溶液を
酢酸エチルで希釈し、水、0.5N-塩酸、重炭
酸ナトリウムおよび塩水で洗う。無水硫酸マグネ
シウム上で乾燥後、溶媒を除去して1.10gの2
-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-
4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6
H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-メ
チルエステルをどろっとした黄色油状物で得る。

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニ
トロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピ
リミジンジカルボン酸5-エチル, 1-メチルエ
ステル

ロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリ
ミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5
-メチルエステルの製造:

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チ
オ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-
1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-
メチルエチル), 5-メチルエステル

1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェ
ニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニ
トロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチ
ルエステル(4.2g、9.8ミリモル)を室温下0°
で乾燥ジクロロメタン(20ml)に溶解する。ビス
(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1
.1当量、2.87ml、10.8ミリモル)を滴下す
る。30分後、反応混合物に沈殿物が形成する。
ピリジン(1.1当量、0.87ml、10.8ミリモ
ル)を加えた後、クロロギ酸イソプロピル(1.1当
量、1.23ml、10.8ミリモル)/ジクロロメ
タン(5ml)を滴下する。冷却浴を取外し、混合物
を室温まで攪拌する。1時間後沈殿物が溶解する。

反応混合物を酢酸エチル(20 ml)に注ぎ、重炭酸ナトリウム(10 ml)、リン酸2水素ナトリウム(15 ml)および塩水で洗う。混合物を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、蒸発して6.51gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-メチルエステルをオレンジ油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-メチルエステル

上記 a) エステル生成物(6.51g)をジクロロメタン(40 ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(4.0 ml)およびエタンチオール(1.45 ml, 19.6ミリモル)で処理する。混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物をジクロロメタン(20 ml)で希釈し、水(40 ml×2)、重炭酸ナトリウム(40 ml×2)、およびリン酸2水素ナトリウム(40 ml×

2)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステル

乾燥ジクロロメタン(20 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(4.19g, 9.8ミリモル)の溶液に0°で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(2.87 ml, 10.8ミリモル)を加える。30分後、クロロギ酸メチル(0.83 ml, 10.8ミリモル)/ジクロロメタン(3 ml)を滴下し、次いでピリジン(0.87 ml, 10.8ミリモル)を加える。氷浴を取外し、反応液を2時間攪拌する。反応液を酢酸エチル(20 ml)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、リン酸2水素ナトリウム、および飽和塩化ナトリウムで洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧除去して5.3gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6

2)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリッピングして5.23gの黄色固体を得る。この固体生成物を水性アセトニトリルより再結晶して、2.62gの淡黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-メチルエステルを得る。m.p. 197~199°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.4

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 51.90, H 4.87, N 10.68, S 8.15

実測値: C 52.01, H 4.89, N 10.68, S 8.21

実施例72

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステルの製造:-
a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チ

H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステルを淡緑色ゴム状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステル

上記 a) ジメチルエステル生成物(5.3g)をジクロロメタン(45 ml)に室温で溶解し、トリフルオロ酢酸(4.5 ml)およびエタンチオール(1.7 ml)で処理する。反応混合物を18時間攪拌し、これをジクロロメタン(20 ml)に注ぎ、水(50 ml×2)、飽和重炭酸ナトリウム(50 ml)、およびリン酸2水素ナトリウム(50 ml)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧除去して4.06gの黄色固体を得る。ヘキサン/エーテル/イソプロピルアルコールより再結晶して、2.5gの黄色固体を得る。更にエタノール/水より再結晶して、3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジメチルエステルを黄色固体で得る。m.p. 171.5~173°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.29

元素分析(C₁₈H₂₁N₃O₅Sとして)

計算値: C 49.31, H 4.14, N 11.50, S 8.77

実測値: C 49.30, H 4.11, N 11.48, S 8.55

実施例73

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステル

a) 2-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステル

ピリジン(0.71g, 9.1ミリモル)を有するジクロロメタン(20ml)中の1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-

ンチオール(0.61g, 9.5ミリモル)で処理する。室温で一晩攪拌後、溶媒を蒸発させ、残渣をイソプロピルエーテルに溶解し、品出させて1.16gのクリーム状着色の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを得る。
m.p. 150~152°.

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.30

元素分析(C₁₈H₂₁N₃O₅Sとして)

計算値: C 53.06, H 5.19, N 10.31, S 7.86

実測値: C 53.13, H 5.25, N 10.15, S 7.92

実施例74

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

ピリミジンジカルボン酸エチルエステル(2.0g, 4.5ミリモル)の溶液を-10°に冷却し、これにジクロロメタン(3ml)中のクロロギ酸イソプロピル(0.66g, 5.4ミリモル)の溶液を滴下して処理する。室温で16時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、溶液を水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウム、および塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して2.6gの油状物を得る。ジクロロメタンでフラッシュクロマトグラフィーを行い、2.3gの2-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステル

ジクロロメタン(25ml)中の上記エステル生成物(2.2g, 4.1ミリモル)の溶液を、トリフルオロ酢酸(1.5ml, 19.5ミリモル)およびエタ

a) 1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンジカルボン酸5-メチルエチルエステル・モノ塩酸塩

2-([(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステル(2.0g, 72.4ミリモル)とS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(16.8g, 72.4ミリモル)をジメチルホルムアミド(70ml)中でコンバインする。酢酸ナトリウム(5.9g, 72.4ミリモル)を加え、混合物を60°で16時間加熱する。混合物をエーテルで希釈し、濾過し、水(100ml×2)、飽和重炭酸ナトリウム(100ml×2)、および飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧除去して油状物を得る。この生成物をエーテル(200ml)に溶かし、メタノール性塩酸(1当量)を滴下して処理する。白色塩を濾取し、エーテルで完全に洗い、乾燥して33.99gの1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メ

チル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル・モノ塩酸塩を得る。

b) 2-([4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸5-メチルエチル, 1-メチルエステル

上記 a) エステル生成物の遊離塩基(5.27g、11.6ミリモル)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、アルゴン下0°に冷却する。ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(3.38ml、12.8ミリモル)を加え、反応液を0°で30分攪拌する。次いでビリジン(1.03ml、12.8ミリモル)を加えた後、クロロギ酸メチル(1.0ml、12.8ミリモル)/ジクロロメタン(15ml)を滴下する。反応混合物を0°で1時間攪拌し、次いで水浴を取外す。室温で3時間攪拌後、酢酸エチル(75ml)を加え、反応液を重炭酸ナトリウム(150ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(150ml×2)、および飽和塩化ナトリウム(100ml×2)

固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸5-メチルエチル, 1-メチルエステルを得る。a.p. 130.5~131.5°。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), R_f=0.30

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 51.90, H 4.83, N 10.68, S 8.15

実測値: C 51.91, H 4.94, N 10.52, S 8.08

実施例75

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 2-([4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステル

で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧除去して7.52gの2-([4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸5-メチルエチル, 1-メチルエステルを得る。

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸5-メチルエチル, 1-メチルエステル

上記 b) エステル生成物(7.42g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)およびニタンチオール(1.5ml)で処理する。反応液を室温で16時間攪拌し、次いでジクロロメタン(50ml)を加える。有機層を水(150ml×2)、飽和重炭酸ナトリウム(150ml×2)、飽和炭酸ナトリウム(100ml)、リン酸2水素ナトリウム(100ml)、および飽和塩化ナトリウム(100ml)で洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧乾燥して6.31gの油状生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサンより品出させて、3.2gの黄色

ル, 5-(1-メチルエチル)エステル

1,4-ジヒドロ-2-([4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(5.35g、11.7ミリモル)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、アルゴン下0°に冷却する。ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(3.43ml、12.9ミリモル)を加え、反応液を0°で30分攪拌する。次いでビリジン(1.04ml、12.9ミリモル)を加えた後、クロロギ酸エチル(1.24ml、12.9ミリモル)のジクロロメタン(5ml)溶液を滴下する。反応液を0°で1時間攪拌し、次いで水浴を取外す。室温で3時間攪拌後、酢酸エチル(75ml)を加え、反応液を重炭酸ナトリウム(150ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(150ml×2)、および飽和塩化ナトリウム(100ml×2)で洗い、ぬ水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧除去して8.23gの2-([4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンジカルボン酸1-エチル, 5-(1-メチルエチル)エステルを得る。

ニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを油状物で得る。

b)3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステル

上記 a)エステル生成物(8.23g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)およびエタニチオール(1.5ml)で処理する。反応液を室温で16時間攪拌し、次いでジクロロメタン(50ml)を加える。有機層を水(150ml×2)、飽和重炭酸ナトリウム(150ml×2)、飽和炭酸ナトリウム(100ml)、リン酸2水素ナトリウム(100ml)、および飽和塩化ナトリウム(100ml)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧蒸発して7.71gの固状生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサンより晶出させて、3.87gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2

ニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(5.14g, 11.3ミリモル)をジクロロメタン(25ml)に溶解し、アルゴン下0°に冷却する。ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(3.0ml, 12.4ミリモル)を加え、反応液を0°で30分攪拌する。次いでビリジン(1.0ml, 12.4ミリモル)を加えた後、クロロギ酸イソプロピル(1.41ml, 12.4ミリモル)のジクロロメタン(5ml)溶液を滴下する。反応液を0°で1時間攪拌し、次いで水浴を取外す。室温で3時間攪拌後、更にクロロギ酸イソプロピル(0.24ml)を加え、更に室温で1時間攪拌後、酢酸エチル(75ml)を加え、反応液を重炭酸ナトリウム(150ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(100ml×2)、および飽和塩化ナトリウム(100ml×2)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧除去して8.45gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6

H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを得る。a.p.153-165°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2),Rf=0.36

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値:C53.06, H5.20, N10.31, S7.87

実測値:C53.20, H5.03, N10.25, S7.79

実施例76

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a)2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェ

H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを油状物で得る。

b)3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

上記 a)エステル生成物(8.45g)をジクロロメタン(50ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5ml)およびエタニチオール(1.5ml)で処理する。反応液を室温で16時間攪拌し、次いでジクロロメタン(50ml)を加える。有機層を水(150ml×2)、飽和重炭酸ナトリウム(150ml×2)、飽和炭酸ナトリウム(100ml)、および飽和塩化ナトリウム(100ml)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発して7.71gの固状生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサンより晶出させて、3.34gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを得る。a.p.138-13

85°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.35

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 54.15, H 5.50, N 9.97,
S 7.61

実測値: C 54.18, H 5.40, N 9.96,
S 7.64

実施例77

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステルの製造:-

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステル

ピリジン(0.71g, 9.1ミリモル)を有するジクロロメタン(20ml)中の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-

酸(0.96ml, 1.0ミリモル)およびエタンチオール(0.40g, 6.0ミリモル)の溶液を室温で一晩攪拌する。溶液を蒸発させ、半固体残渣(1.3g)を酢酸エチル/ヘキサン(1:4)のフラッシュクロマトグラフィーに付し、油状物を得、これをゆっくり固化させて、0.55gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステルを得る。m.p. 122~124°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 58.01, H 4.64, N 9.22,
S 7.03

実測値: C 58.09, H 4.57, N 9.10,
S 7.06

実施例78

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-

-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンジカルボン酸エチルエステル(2.0g, 4.5ミリモル)の溶液を-10°に冷却し、ジクロロメタン(5ml)中のクロロギ酸ベンジル(0.92g, 5.4ミリモル)の溶液をゆっくり加えて処理する。室温で16時間攪拌後、溶液をジクロロメタンで希釈し、水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、2.8gの油状物を得る。ジクロロメタンでフラッシュクロマトグラフィーを行い、1.62gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステルを油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(フェニルメチル)エステル

ジクロロメタン(20ml)中の上記a)エステル生成物(1.5g, 2.6ミリモル)、トリフルオロ酢

-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-5-ピリミジンジカルボン酸1-メチルニチルニステル

ジメチルホルムアミド(90ml)中の2-[(2,3-ジクロロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸1-メチルニチルエステル(15.0g, 0.049モル)、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(11.5g, 0.049モル)および酢酸ナトリウム(4.0g, 0.049モル)の混合物を70°で4時間攪拌、加熱する。冷却後エーテルを加え、次いで水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で抽出する。乾燥した溶液を蒸発して、24.8gの不純油状生成物を得る。この物質を酢酸エチル/ヘキサン(1:3)のフラッシュクロマトグラフィーに付し、16.5gの油状物を得る。この物質をイソプロピルエーテルに溶解して、2.8gの無色の4-(2,3-ジクロロフェニル)

—1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを得る。m.p. 98~100°。

元素分析(C₁₈H₁₈N₂Cl₂O₂Sとして)

計算値: C 57.61, H 5.04, N 5.84, S 6.68

実測値: C 57.66, H 5.02, N 5.75, S 6.64

b) 2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

ジクロロメタン(30 ml)中の上記 a) エステル生成物(3.0 g, 6 ミリモル)およびピリジン(1.0 ml, 12 ミリモル)の溶液を5°に冷却し、これにジクロロメタン(3 ml)中のクロロギ酸イソプロピル(0.89 g, 7 ミリモル)の溶液を滴下して処理する。実施例60(b)の操作に従ってワークアップを行い、3.5 gのクリーム状の着色した2-

テルを得る。m.p. 179~181°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.60

元素分析(C₂₈H₂₈Cl₂N₄O₂Sとして)

計算値: C 51.35, H 4.76, N 6.30, Cl 15.95, S 7.21

実測値: C 51.70, H 5.10, N 6.14, Cl 15.79, S 7.17

実施例79

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(50 ml)中の2-([(2,3-ジクロロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸エチルエステル(7.0 g, 24 ミリモル)、

[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを得る。m.p. 57~89°。

元素分析(C₂₈H₂₈N₄Cl₂O₂Sとして)

計算値: C 57.34, H 5.34, N 4.95, S 6.68

c) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

ジクロロメタン(30 ml)中の上記 b) エステル生成物(3.25 g, 5.7 ミリモル)、トリフルオロ酢酸(2.2 ml, 24 ミリモル)およびニタンチオール(0.85 g, 13 ミリモル)の溶液を、室温で24時間攪拌する。実施例63(c)の操作に従ってワークアップを行い、2.0 gの黄色固体の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エ

S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(5.7 g, 24 ミリモル)および酢酸ナトリウム(2 g, 24 ミリモル)の混合物を70°で4時間攪拌、加熱する。冷却後エーテルを加え、混合物を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を固体が現出するまで濃縮し、次いで一夜冷却して6.3 gの無色固体の4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを得る。m.p. 134~135°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.50

元素分析(C₂₈H₂₈N₄Cl₂O₂Sとして)

計算値: C 56.77, H 4.76, N 6.02, Cl 15.23, S 6.88

実測値: C 56.74, H 4.69, N 5.65, Cl 15.27, S 6.87

b) 2-([(4-メトキシフェニル)メチル)チオ]-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)

ル)-1.5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ピリジン(0.7ml、9ミリモル)を有するジクロロメタン(20ml)中の上記 aエステル生成物の冷溶液に、ジクロロメタン(3ml)中のクロロギ酸エチル(0.56g、5ミリモル)の溶液を滴下して処理し、次いで室温で16時間攪拌する。溶液をジクロロメタンで希釈し、水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウム、および塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して2.2gの油状物とし、これを固化せしめる(m.p.120~122°)。アセトニトリル(12ml)より品出させて、1.9gの黄色固体の2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1.5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p.124~126°。

元素分析(C₂₄H₂₄N₂Cl₂O₄Sとして)

計算値:C55.86、H4.87、N5.21

実測値:C56.07、H4.87、N5.13

c)6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジ

実施例80

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a)2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-1.5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステル

ピリジン(0.7ml、9ミリモル)を有するジクロロメタン(20ml)中の実施例79(a)のエステル生成物(2.0g、4.3ミリモル)の冷溶液に、ジクロロメタン(3ml)中のクロロギ酸イソプロピル(0.63g、5.1ミリモル)の溶液を滴下して処理し、次いで室温で24時間攪拌する。溶液をジクロロメタンで希釈し、水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウム、および塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、2.17gのクリーム状着色固体の2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(2,3-ジクロロフェニル)-

ヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(25ml)中の上記 bジエチルエステル生成物(1.9g、3.5ミリモル)、トリフルオロ酢酸(1.3ml、16.8ミリモル)およびエタントール(0.52g、8ミリモル)の溶液を室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残渣を徐々に固化せしめる。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.36gの黄色固体の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p.155~157°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1),Rf=0.55

元素分析(C₂₄H₂₄N₂Cl₂O₄Sとして)

計算値:C48.92、H4.34、N6.71、

Cl16.99、S7.68

実測値:C49.07、H4.46、N6.99、

Cl16.97、S7.70

1.5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステルを得る。m.p.97~99°。

元素分析(C₂₄H₂₄N₂Cl₂O₄Sとして)

計算値:C56.62、H5.11、N5.08

実測値:C56.74、H5.12、N5.11

b)6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,1-(1-メチルエチル)エステル

ジクロロメタン(25ml)中の上記 aエステル生成物(1.88g、3.4ミリモル)、トリフルオロ酢酸(1.26ml、16ミリモル)およびエタントール(0.52g、8ミリモル)の溶液を室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発させ、固状残渣をイソプロピルエーテルで処理して1.3gの生成物(m.p.153~155°)を得る。アセトニトリル(10ml)より品出させて、1.2gの黄色固体の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジ

ンジカルボン酸5-エチル-1-(1-メチルエチル)エステルを得る。m.p. 157~159°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.55

元素分析(C₁₈H₂₈N₂O₂Sとして)

計算値: C 50.11, H 4.67, N 6.49,

C 50.11, S 7.43

実測値: C 50.07, H 4.69, N 6.43,

C 50.07, S 7.42

実施例 81

6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル

ジメチルホルムアミド(80g)中の2-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)メチレン}-オキ

C 50.11, S 7.43

b) 6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステル

ピリジン(0.76g)を有するジクロロメタン(25g)中の上記a)エチルエステル生成物(2.16g, 4.5ミリモル)の冷溶液に、クロロギ酸エチル(0.60g, 5.6ミリモル)を滴下して処理し、次いで室温で16時間攪拌する。溶液をエーテルで希釈し、水、1N-塩酸、飽和重炭酸ナトリウム、および塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、2.27gの6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

元素分析(C₂₂H₂₄N₂O₄Sとして)

計算値: C 54.79, H 4.78, N 7.66

実測値: C 55.14, H 4.99, N 7.44

c) 6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,

ソブタン酸エチルニステル(1.2g, 4.3ミリモル)、S-(4-メトキシベンジル)チオイン尿素塩酸塩(1.0g, 4.3ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.36g, 4.4ミリモル)の混合物を70°で4時間攪拌する。冷却後エーテルを加え、溶液を水、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発した1.68g黄色固体を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶融するフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.0gの黄色固体の4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステルを得る。m.p. 155~157°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1) Rf=0.50

元素分析(C₂₂H₂₄N₂O₄Sとして)

計算値: C 55.51, H 4.65, N 8.82,

C 55.51, S 6.73

実測値: C 55.48, H 4.67, N 8.75,

6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

ジクロロメタン(20g)中の上記b)ジエチルエステル生成物(2.19g, 3.8ミリモル)、トリフルオロ酢酸(1.12g, 1.3ミリモル)およびエタノール(0.49g, 7ミリモル)の溶液を室温で16時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残渣を温イソプロピルエーテルで処理する。残渣の少量の不溶油状物からデカントする。冷却した溶液より、0.97gの黄色固体の6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸ジエチルエステルを得る。m.p. 136~138°(分解)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

元素分析(C₂₂H₂₄N₂O₄Sとして)

計算値: C 47.72, H 4.23, N 9.82,

C 47.72, S 7.49

実測値: C 48.00, H 4.33, N 9.51,
C 28.11, S 7.44

実施例 82

6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3-
6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,
5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,
1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-2-
-([(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-
4-メチル-1.5(6H)-ピリミジンカルボン
酸5-エチル, 1-(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10ml)中の実施例81(a)
のエチルエステル生成物(1.5g, 3.15ミリモ
ルの溶液をアルゴン下0~5°にて、ピリジン(0
.5ml, 0.49g, 6.2ミリモル) およびクロロ
ギ酸イソプロピル(0.5ml, 0.54g, 4.4ミリ
モル)で処理する。混合物を室温で一晩攪拌する。
混合物を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸、
水、重炭酸ナトリウム、水、および飽和塩水で洗
う。水性洗液を酢酸エチルで逆抽出する。コン

1.12g, 9.6ミリモル)およびエタンチオール
(0.47ml, 0.4g, 6.4ミリモル)で処理する。
混合物を2時間加熱還流する。揮発分を減圧除去
し、残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレ
ートして、1.2gの生成物を得る。イソプロピルエ
ーテル/ジクロロメタンより再結晶して、1.1
7gの淡黄色固体の6-(2-クロロ-3-ニトロ
フェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-
チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン
酸5-エチル, 1-(1-メチルエチル)エステル
を得る。m.p. 161~164°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン),
Rf=0.56

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 48.92, H 4.56, N 9.51,
C 28.02, S 7.26

実測値: C 48.60, H 4.54, N 9.13,
C 27.98, S 7.25

実施例 83

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-([2-(メ

バインした有機溶液を無水硫酸マグネシウム上で
乾燥し、減圧濃縮して1.87gの6-(2-アコ
ロ-3-ニトロフェニル)-2-([(4-メトキ
シフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-1.5
(6H)-ピリミジンジカルボン酸を黄褐色油状物
で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=
1:1), Rf=0.56

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 55.56, H 5.02, N 7.48,
C 26.31, S 5.71

実測値: C 55.32, H 4.87, N 7.02,
C 26.29, S 5.47

b) 6-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-3-
6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,
5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル,
1-(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(15ml)中の上記 a) エス
テル生成物(1.8g, 3.2ミリモル)の溶液をアル
ゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(0.75ml,

チルチオ)-3-ピリジニル]-2-チオキソ-
1.5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-
メチルエチル)エステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-([(4-メトキシフェ
ニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-([2-(メ
チルチオ)-3-ピリジニル]-5-ピリミジン
カルボン酸1-メチルエチルエステル

ジメチルホルムアミド(5ml)中の2-([(2
-(メチルチオ)-3-ピリジニル]メチレン)-
3-オキソブタン酸1-メチルエチルエステルお
よびS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩
酸塩(0.86g, 3.7ミリモル)の混合物を、酢
酸ナトリウム(0.30g, 3.7ミリモル)で処理
し、70°で3.5時間加熱する。反応混合物を酢
酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム、水(2回)
および飽和塩水で洗う。水性洗液を酢酸エチル
で逆抽出する。コンバインした有機画分を無水硫
酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.84
gの油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)
で分離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、

1.38gの1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(2-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを泡状物で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

元素分析(C, H, N, S, Oとして)

計算値: C 50.36, H 5.95, N 9.18, S 14.01

実測値: C 50.71, H 5.94, N 8.93, S 13.91

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-1.5(6H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10ml)中の上記 a)の1-メチルエチルエステル生成物(1.12g, 2.44ミリモル)をアルゴン下0~5°にて、ピリジン(0.5ml, 0.58g, 7.34ミリモル) およびクロ

チルチオ)-3-ピリジニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

乾燥ジクロロメタン(10ml)中の上記 b)のビス(1-メチルエチル)エステル生成物(1.3g, 2.39ミリモル)の溶液をアルゴン下0~5°にて、トリフルオロ酢酸(0.55ml, 0.82g, 7.18ミリモル)およびエタンチオール(0.36ml, 0.3g, 4.78ミリモル)で処理し、7時間加熱還流する。揮発分を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性部分を酢酸エチルで逆抽出する。有機部分をコンパインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.45gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.93gの均質生成物を得、これをイソプロピルエーテル/ヘキサンより晶出させて、0.78gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-

ロギンイソプロピル(0.36ml, 0.39g, 3.17ミリモル)で処理し、室温で3時間攪拌する。混合物を酢酸エチルで希釈し、1N-塩酸、重炭酸ナトリウム、水、および飽和塩水で洗う。水性洗液を酢酸エチルで逆抽出する。有機部分をコンパインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.31gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-1.5(6H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル均質生成物で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.62

元素分析(C, H, N, O, S, 10H₂Oとして)

計算値: C 57.73, H 6.28, N 7.48, S 11.4

実測値: C 57.96, H 5.98, N 7.30, S 11.18

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2-(メチルチオ)-3-ピリジニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを淡黄色粉末で得る。m.p. 119~121°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.53

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 53.88, H 5.95, N 9.92, S 15.14

実測値: C 53.94, H 6.06, N 9.76, S 15.22

実施例84

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1.5(2H)-ピリミジンカルボン酸1-(1-メチルエチル)-5-(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチルエステ

ル

乾燥ジメチルホルムアミド(8 ml)中の2-[(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチルエステル(3.0 g, 7.85ミリモル)の溶液を、S-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.83 g, 7.85ミリモル)および酢酸ナトリウム(0.64 g, 7.85ミリモル)で処理し、75°で4時間加熱する。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、重炭酸ナトリウム、水、および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆洗す。有機画分をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して4.0 gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶解するフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.76 gの1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチルエステルを得る。

飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。有機画分をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.93 gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-[2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル]エステルを得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.47

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-[2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル]エステル・モノ塩酸塩

乾燥ジクロロメタン(15 ml)中の上記 b)のエステル生成物(1.93 g, 3.0ミリモル)をアルゴン下0~5°にて、トリフルオロ酢酸(0.7 ml, 1.02 g, 9.0ミリモル)およびエタントール(0.45 ml, 0.38 g, 6.0ミリモル)で処理し、

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.19

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 64.26, H 5.75, N 9.99,

S 5.72

実測値: C 63.13, H 5.80, N 9.75,

S 5.52

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ビリミジンカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-[2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル]エステル

乾燥ジクロロメタン(15 ml)中の上記 a) エステル生成物(1.76 g, 3.1ミリモル)をアルゴン下0~5°にて、ビリジン(1.0 ml, 12.6ミリモル)で処理し、次いで5分にわたってクロロギ酸イソプロピル(0.4 ml, 0.43 g, 3.5ミリモル)で処理する。混合物を室温まで温め、2時間攪拌する。揮発分を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水、および

反応混合物を室温で一晩攪拌する。更にトリフルオロ酢酸(0.5 ml, 0.73 g, 6.4ミリモル)を加え、混合物を2時間加熱還流する。揮発分を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。有機画分をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して2.0 gの油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶解するフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.9 gの所望生成物を油状物で得る。

この油状生成物をエーテルに溶解し、エーテル性塩酸(20%過剰)でゆっくり処理して、0.7 gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-3-(ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-[2-[メチル(フェニルメチル)アミノ]エチル]エステル・モノ塩酸塩を得る。m.p. 105~110°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン),

Rf=0.35(逆相薄層)

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 54.93, H 5.60, N 9.85,

S 5.64, Cl 6.24

実測値: C 54.93, H 5.55, N 9.64,

S 5.35, Cl 6.19

実施例85

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-(2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチル)ニステル・ジ塩酸塩の製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-([4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチルエステル

トルエン(15ml)中の2-([3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソブタン酸2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル]エチ

計算値: C 66.49, H 6.07, N 9.94,

S 4.53

実測値: C 66.56, H 5.87, N 9.82,

S 4.50

b) 2-([4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-[2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチル]エステル

ジクロロメタン(15ml)およびピリジン(2ml)中の上記a)エステル生成物(2.25g, 3.26ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、クロロギ酸イソプロピル(0.38ml, 0.405g, 3.32ミリモル)で処理する。若干昇温して温たまるのが見られる。更にクロロギ酸イソプロピル(0.1ml)を加え、30分後に揮発分を減圧除去する。残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。有機画分をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して2.

ルエステル(2.78g, 5.4ミリモル)およびS-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(1.26g, 5.4ミリモル)の混合物をアルゴン下、酢酸ナトリウム(0.45g, 5.4ミリモル)で処理し、70~75°で4時間温ためる。冷却した反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水(2回)および飽和塩水で洗う。水性画分を酢酸エチルで逆抽出する。有機抽出物をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して3.82gの油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサンで溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.25gの1,4-ジヒドロ-2-([4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチルエステルを得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/メタノール=10:1), Rf=0.57

元素分析(C, H, N, O, S・0.7H₂Oとして)

4.5gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(2:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.1gの2-([4-(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-[2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチル]エステルを得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル), Rf=0.53

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 66.93, H 6.09, N 9.00,

S 4.12

実測値: C 66.85, H 6.11, N 8.99,

S 4.01

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル),5-[2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ピベラジニル)エチル]エステル・ジ塩酸塩

ジクロロメタン(1.5 ml)中の上記 b エステル生成物(2.1 g、2.7 ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(1 ml、1.48 g、12.9 ミリモル)およびエタンチオール(0.5 ml、0.42 g、6.6 ミリモル)で処理する。混合物を還流温度で6時間加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性相を酢酸エチルで逆抽出する。有機相分をコンバインし、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧蒸留して2.3 g の油状物を得、真空ポンプにて固化せしめる。酢酸エチル/ヘキサンでトリチュレートして、1.6 g の均質な3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-(2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル)エチル)エステルを均質生成物で得る。a.p. 200~203° (分解)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル), Rf=0.5
2

実施例 86

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチルエステルの製造:

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステル・モノ塩酸塩

ジメチルホルムアミド(98 ml)中の2-[(3-ニトロフェニル)メチレン]-3-オキソプタリ酸1,1-ジメチルエチルエステル(28 g、96.12 ミリモル)の溶液を、5-(4-メトキシベンジル)チオイソ尿素塩酸塩(22.37 g、96.12 ミリモル)および酢酸ナトリウム(7.9 g、96.12 ミリモル)で処理する。混合物を60°で一晩加熱し、エーテルで希釈し、塩化ナトリウムを濾去する。濾液を水(150 ml)、重炭酸ナトリウム(150 ml)および塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリッピ

元素分析(C, H, N, O, S として)

計算値: C 63.91, H 5.98, N 10.65,
S 4.88

実測値: C 63.90, H 6.06, N 10.37,
S 4.93

上記遊離塩基を温アセトン(200 ml)に溶解し、室温まで冷却し、エーテル性塩酸(過剰)で処理して、濁った溶液を透明にする。溶液を減圧除去し、残渣をエーテルでトリチュレートして、1.59 g の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-(1-メチルエチル), 5-(2-(4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル)エチル)エステル・塩酸塩を得る。a.p. 173° (泡状), 190~200° (分解)。

元素分析(C, H, N, O, S + 2HCl として)

計算値: C 57.35, H 5.66, N 9.58,
Cl 9.71, S 4.39

実測値: C 57.32, H 5.81, N 9.33,
Cl 9.73, S 4.11

ングして油状物を得る。この油状物をジクロロメタン(300 ml)に溶解し、メタノール性塩酸(1当量、96.12 ミリモル)で処理して41.74 g の生成物を晶出する。母液を容量を減縮して第2収得物2.77 g を得、0°で一晩冷却してトータル44.51 g の白色固体の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1,1-ジメチルエチルエステルを得る。a.p. 192°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.51

元素分析(C, H, N, O, S + HCl として)

計算値: C 56.97, H 5.57, N 8.30,
S 6.34, Cl 7.01

実測値: C 57.02, H 5.59, N 8.26,
S 6.30, Cl 7.08

b) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸

トリフルオロ酢酸(12.5 ml)およびアニソール(12.5 ml)の混合物に窒素下0°で、上記 a の 1,1-ジメチルエチルエステル生成物(13.5 g, 26.7 ミリモル)を加える。30分攪拌後、0°でトリフルオロ酢酸を減圧除去する。得られる残渣を酢酸エチル/ジクロロメタンに溶かし、ヘキサンを加えて白色固体を析出する。この固体をヘキサンで洗い、乾燥して9.66 g の 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸を得る。m.p. 90°(収縮)、103~106°(泡状)。

c) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸 1-エチルエステル

乾燥ジクロロメタン(7 ml)中の上記 b 酸生成物の(1.65 g, 3.99 ミリモル)の混合物に窒素下0°で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(2.1 当量、2.2 ml, 8.4 ミリモ

ル)を加える。30分後混合物にピリジン(2.1 当量、0.68 ml, 8.4 ミリモル)を加え、次いでクロロギ酸エチル(2.1 当量、0.8 ml, 8.4 ミリモル)を加える。混合物を室温で一晩攪拌する。次いで反応混合物を酢酸エチル(20 ml)に注ぎ、飽和水性重炭酸ナトリウム、飽和リン酸2水素ナトリウム、および塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥して、2.8 g の黄色固体の 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸 1-エチルエステルを得る。

d) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸 1-エチルエステル

トリフルオロ酢酸(2.1 ml) および乾燥ジクロロメタン(20 ml)中の上記 c の 1-エチルエステル生成物(2.57 g, 5.16 ミリモル)の混合物に窒素下、エタンチオール(2 当量、7.63 ml, 10.3 ミリモル)を加え、混合物を室温で一晩攪

拌する。反応混合物をジクロロメタン(20 ml)で希釈し、水(15 ml×2)で洗う。生成物を 1N-水酸化ナトリウム(3 回)に抽出し、塩基性層をコンバインし、濃塩酸で pH 2 に調整する。生成物を酢酸エチル(2 回)に抽出し、乾燥し、ストリッピングして 1.26 g の黄色固体を得る。アセトニトリルより再結晶して、630 mg の黄色結晶固体の 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸 1-エチルエステルを得る。m.p. 199~202°(分解)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ジクロロメタン/メタノール=8:1:1), Rf=0.5

元素分析(C, H, N, O, S として)

計算値: C 49.32, H 4.13, N 11.50, S 8.78

実測値: C 49.15, H 4.14, N 11.51, S 8.39

実施例 87

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニ

トロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸 5-エチル, 1-[(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩]の製造:-

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸 5-エチル, 1-[(2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル

純ピリジン(10 ml)中の 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(2.0 g, 4.5 ミリモル)[実施例 70 a の記載に準じ製造]の溶液に、ホスゲン/ベンゼン(1.3 当量、5.89 ミリモル、1.3 M 溶液、4.5 ml)を滴下する。20分後、N-ベンジル-N-メチルエタノールアミン(1.6 当量、1.17 ml, 7.2 ミリモル)のピリジン溶液を加える。混合物を室温で一晩攪拌する。反応混合物を酢酸エチル(30 ml)で 釈

し、飽和水性重炭酸ナトリウム(15 ml×2)、飽和水性リン酸2水素ナトリウム(15 ml×2)および水(15 ml)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、セライトに吸収せしめる。エーテル/ヘキサン(1:1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.51gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステルを緑色油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩

10%トリフルオロ酢酸/乾燥ジクロロメタン(1.6 ml/1.6 ml)中の上記aエステル生成物(2.51g, 3.97ミリモル)の混合物に、窒素下室温でエタンチオール(2当量, 0.59 ml, 7.9

S 5.73, C 26.33

実測値: C 53.63, H 5.22, N 9.90,

S 5.58, C 26.09

実施例 88

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル

純ピリジン(10 ml)中の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(2.0g, 4.39ミリモル)(実施例74(a)の記載に準じ製造)の溶液に、窒素下室温でホスゲン/

4ミリモル)を加える。混合物を48時間攪拌する。混合物をジクロロメタン(1.6 ml)で希釈し、水(15 ml×2)、重炭酸ナトリウム(15 ml×2)およびリン酸2水素ナトリウム(15 ml×2)で洗う。得られる有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧除去して油状物を得る。粗遊離塩基を酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、緑色油状物を得る。遊離塩基/エーテルに0°でエーテル性塩酸を加えて、710 mgの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル, 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩を黄色固体で得る。m.p. 80°(減圧)。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), R_f=0.19

元素分析(C₂₈H₂₈N₄O₆·HCl·0.6H₂Oとして)

計算値: C 53.63, H 5.25, N 10.00,

ベンゼン(1.3g, 5.7ミリモル, 1.3M溶液, 4.4 ml)を滴下する。30分後、N-ベンジル-N-メチルエタノールアミン(1.6当量, 1.14 ml, 7.0ミリモル)を加え、混合物を48時間攪拌する。混合物を酢酸エチル(50 ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム(25 ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(25 ml×2)および水(25 ml×2)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、セライト(10g)に吸収せしめる。エーテル/ヘキサン(1:1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.08gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ)-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステルを緑色油状物で得る。

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エ

チル)エステル・モノ塩酸塩

上記 a エステル生成物(1.02g, 3.12ミリモル)を10%トリフルオロ酢酸/ジクロロメタン(1.3ml/1.3ml)に溶解し、エタノール(2当量, 4.61μl, 6.24ミリモル)を加える。混合物を48時間攪拌し、ジクロロメタン(50ml)で希釈し、水(2.5ml×2)、重炭酸ナトリウム(2.5ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(2.5ml×2)、および水(2.5ml×2)で洗う。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリップングする。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、緑色油状物の生成物を得る。この物質をエーテルに0°で溶かし、エーテル性塩酸で処理して、6.90mgの淡黄色吸湿性固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-((4-メトキシフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-((2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩を得る。m.p. 80°(蒸発)。

クロフェニル)-1,4-ジヒドロ-2-((4-メトキシフェニル)メチル)チオ)-6-メチル-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(3.2g, 6.7ミリモル)(実施例78(a)の記載に準じ製造)の溶液に、室温でホスゲン/ベンジル(1.3当量, 8.7ミリモル, 1.3M溶液, 6.7ml)を滴下する。懸濁液を40分攪拌し、次いでN-ベンジル-N-メチルエタノールアミン(1.6当量, 1.74g, 10.7ミリモル)を滴下し、混合物を攪拌すると、溶液から固体が析出する。一夜攪拌後、混合物をジクロロメタン(50ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム(3.0ml×2)およびリン酸2水素ナトリウム(3.0ml×2)で洗う。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリップングして4.5gの褐色油状物を得る。酢酸エチルで溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.26gの6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((4-メトキシフェニル)メチル)チオ)-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸5-(1-メチルエチル),

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), R_f=0.21

元素分析(C, H, N, S, O, HCl): 0.7H, Oとして)

計算値: C 54.25, H 5.50, N 9.74, S 5.57, Cl 26.16

実測値: C 54.25, H 5.54, N 9.54, S 5.49, Cl 26.00

実施例 89

6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-((2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩の製造:-

a) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-2-((4-メトキシフェニル)メチル)チオ)-4-メチル-1,5(6H)-ピリミジンカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-((2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル

純ピリジン(13.4ml)中の4-(2,3-ジク

1-((2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステルを淡黄色油状物で得る。

b) 6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸5-(1-メチルエチル), 1-((2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル)エステル・モノ塩酸塩

ジクロロメタン(7.5ml)およびトリフルオロ酢酸(7.50μl)中の上記 a エステル生成物(1.26g, 1.88ミリモル)の混合物に、窒素下室温でエタノール(2当量, 2.77, 7.7μl, 3.76ミリモル)を加える。混合物を48時間攪拌し、ジクロロメタン(100ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム(5.0ml×2)、水(5.0ml×2)およびリン酸2水素ナトリウム(5.0ml×2)で洗う。有機相を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して黄色固体を得る。この固体を温エーテル(100ml, スチーム浴)に溶解し、エーテル性塩酸を加えて塩酸塩を析出せしめる。混合物を-19°に冷却し、純塩酸塩を採取する。固体を

酢酸エチル／ヘキサンより2回再結晶して、701.49の淡黄色固体の6-(2,3-ジクロロフェニル)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル)-1-[2-(メチル(フェニルメチル)アミノ)エチル]エステル・モノ塩酸塩を得る。a.p. 164~166°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン=1:2), Rf=0.33

元素分析(C, H, N, O, S・HClとして)

計算値: C 53.30, H 4.99, N 7.17,

S 5.47, Cl 18.15

実測値: C 53.41, H 5.18, N 7.11,

S 5.44, Cl 18.13

実施例90

3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステル・モノ塩酸塩の製造:-

で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.3gのやや不純な2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステルを得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル／ヘキサン=1:2), 主要スポットのRf=0.25

b) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステル・モノ塩酸塩

クロロホルム(25ml)中の上記a)エステル生成物(1.3g, 1.9ミリモル)の溶液を、トリフルオロ酢酸(0.7ml, 7.2ミリモル)およびエタノール(0.28g, 4.2ミリモル)で処理し、3時間還流する、冷却した溶液を蒸発する。残渣を酢酸エチルに溶かし、重炭酸ナトリウム、水お

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステル

ピリジン(25ml)中の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ピリミジンカルボン酸エチルエステル(2.5g, 5.3ミリモル)(実施例53(a)の記載に準じ製造)の溶液を、ホスゲン(0.67g, 6.7ミリモル, 12%トルエン溶液)で処理し、50°で1時間加熱し、ピリジン(5ml)中のN-ベンジル-4-ヒドロキシビペリジン(1.5g, 7.8ミリモル)の溶液でゆっくり処理する。50°で16時間加熱後、溶液を冷却し、水と酢酸エチル間に分配する。有機層を水(3回)および塩水で洗い、乾燥、蒸発して3.6gの暗色油状物を得る。この物質を1.6gの同様に製造した粗生成物とコンバインする。酢酸エチル／ヘキサン(1:2)

および塩水で洗い、乾燥し、蒸発して1.2gの粗油状生成物を得る。酢酸エチル／ヘキサン／メタノール(50:100:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.64gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステルを半固体生成物で得る。

元素分析(C, H, N, F, O, Sとして)

計算値: C 59.88, H 5.38, N 7.48

実測値: C 59.47, H 5.40, N 7.41

上記物質をアセトニトリル(10ml)に溶解し、1当量のエタノール性塩酸で処理してゆっくり品出せしめ、0.53gの黄色固体の3,6-ジヒドロ-4-メチル-2-チオキソ-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-エチル-1-[1-(フェニルメチル)-4-ビペリジニル]エステル・モノ塩酸塩を得る。a.p. 203~205°。

TLC(シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール=50:1), $R_f=0.40$

元素分析($C_{16}H_{18}F_2N_2O_2S \cdot HCl$ として)

計算値: C 56.23, H 5.22, N 7.02,

Cl 5.92, S 5.36

実測値: C 56.35, H 5.21, N 7.47,

Cl 6.01, S 5.36

実施例 91

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルの製造:-

a) 1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-5-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

乾燥ジメチルホルムアミド(15 ml)中の2-[(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)メチレン]-3-オキソブタン酸ジエチルエステル(2.38g, 9.15ミリモル)およびS-(4-メト

キシル)エチル生成物(1.02g, 2.32ミリモル)をアルゴン下0~5°にて、ピリジン(1 ml)で処理した後、クロロギ酸エチル(0.30 ml, 3.40 mg, 3.13ミリモル)で処理する。30分後冷却浴を取外し、混合物を室温で1時間攪拌せしめる。揮発分を減圧除去し、残渣を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウム、水および塩水で洗う。有機画分を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して1.22gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、0.94gの油状物を得る。イソプロピルエーテル/ヘキサンより晶出させて、0.82gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを得る。a. p. 94~96°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), $R_f=0.56$

元素分析($C_{24}H_{26}N_4O_4S$ として)

キシフェニル)チオイソ尿素塩酸塩(2.13g, 9.15ミリモル)の混合物をアルゴン下室温にて、酢酸ナトリウム(0.73g, 9.15ミリモル)で処理し、80°で3時間加熱する。混合物をエーテルで希釈し、水(2回)および飽和塩水で洗う。有機画分を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、減圧濃縮して3.56gの粗生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(4:7)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、2.36gの1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-5-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを油状物で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), $R_f=0.45$

b) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

乾燥ジクロロメタン(10 ml)中の上記 a)エチル

計算値: C 58.81, H 5.13, N 10.97, S 6.2

実測値: C 58.86, H 5.14, N 10.94, S 6.1

c) 3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル

乾燥ジクロロメタン(10 ml)中の上記 b)ジエチルエステル(0.82g, 1.6ミリモル)の溶液をアルゴン下0~5°にて、トリフルオロ酢酸(0.37 ml, 0.55g, 4.8ミリモル)およびエタンチオール(0.24 ml, 0.20g, 3.2ミリモル)で処理する。混合物を室温で一夜加熱する。揮発分を減圧除去し、残渣を温イソプロピルエーテルに溶解し、ヘキサンで濁点まで希釈し、静置させて0.58gの3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(2,1,3-ベンゾキサジアゾール-4-イル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステルを黄色固体で得る。

m.p. 144 ~ 146°.

TLC (シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン =

1:1), Rf = 0.53

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 52.30, H 4.65, N 14.35,

S 8.21

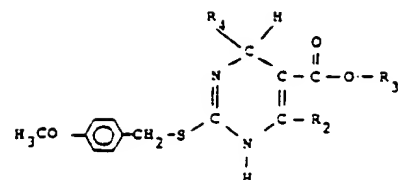
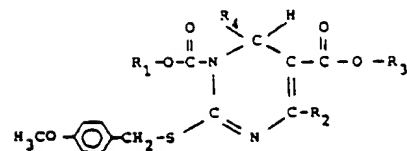
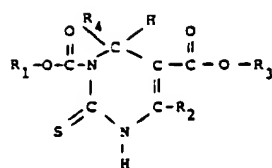
実測値: C 52.44, H 4.58, N 14.41,

S 8.14






実施例 92 ~ 104





実施例 53 から 85 および 87 から 91 と同様

にして、下記の 図 I に示す 2-(4-メトキシベンジル)チオ置換 1,4-ジヒドロ-5-ピリミジンカルボン酸エステルを反応させ、図 II に示す対応する 1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸ジエステルを得て、次いでトリフルオロ酢酸で処理して 図 III に示す 2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸エステルを得る。

図 I図 II図 III

R ₁						
R ₂						
R ₃						
実施例	92	93	94	95	96	97

実施例	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
107	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
108	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$		$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$
109	$-(\text{CH}_2)_2-\text{H}(\text{CN})_2$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{H}(\text{CN})_2$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
110	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
111	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{C}_2\text{H}_5$

実施例	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
103	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$		$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$
104	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
105	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
106	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$		$-\text{CH}(\text{CN})_2$

実施例104、105および111に示すN-保護基は、合成の最終工程で除去する。

実施例115

(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-[(S)-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステル

純ピリジン(25ml)中の1,1-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(4.63g, 10.8ミリモル)の混合物に窒素下室温で、ホスゲン/ベンゼンの溶液(1.3M溶液, 10.8ml, 14.1ミリモル)を滴下し、1時間攪拌せしめる。混合物に、ピリジン(10ml)中の1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-4-(トランス

0容置%, 100μl)の混合物に窒素下0°にて、上記a)エステル生成物(3.47g, 4.97ミリモル)を加える。2時間後、トリフルオロ酢酸を減圧除去する。残渣をジクロロメタン(30ml)に溶解し、重炭酸ナトリウム(15ml×2)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、直ちにセライトに吸収せしめ、酢酸エチル/ヘキサン/メタノール(80:20:1)で溶離するフラッシュクロマトグラフィー(LPS-1シリカゲル, 600g)に付し、3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-[(S)-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステルを得る。

異性体AのTLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン/メタノール=80:20:1), Rf=0.37.

異性体BのTLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン/メタノール=80:20:1)Rf=0.25

-ヒドロキシ)-1-プロピルシロキサンエチル, 4.2g, 1.6当量, 17.3ミリモルの溶液を加え、一夜攪拌せしめる。混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、水(75ml×2)、重炭酸ナトリウム(75ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(75ml×2)、および水(75ml)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリップングする。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、4.88gの2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5-(6H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-[(S)-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステルを黄色泡状物で得る。

b) (-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル
トリフルオロ酢酸(10ml)およびアニソール(1

異性体A生成物をナトリウムメトキシド(2当量, 0.8ml, 3.5ml)およびメタノール(3ml)中で、室温にて一夜加水分解する。懸濁液をニテール/塩酸で酸性化して、567.2mgの(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルを白色結晶固体で得る。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.23, $[\alpha]_D^{20} = -23.8^\circ$
589
(c=0.5, ジメチルスルホキシド)

c) (-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステル

純ピリジン(3.2ml)中の(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(501mg, 1.6ミリモル)の

混合物に室温下0°で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1当量、425μl、1.6ミリモル)を加える。混合物を0°で30分攪拌し、クロロギ酸イソプロピル(1当量、182μl、1.6ミリモル)を加える。混合物を一夜室温まで攪拌する。酢酸エチル(30ml)で希釈後、混合物を1N-塩酸(10ml×2)および重炭酸ナトリウム(10ml×2)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリッピングして褐色油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶離するフラッシュクロマトグラフィー(LPS-1シリカゲル、60g)に付し、淡黄色油状物を得、これを静置させて晶出せしめる。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)より再結晶して、120.4mgの固体の(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステル

を得る。m.p. 157~158°, $[\alpha]_{20}^{20} = 58.9$

テル(異性体B)(1.12g、実施例115bより)をメタノール(2ml)に溶解し、4.37Mナトリウムメトキシド/メタノール(2当量、1.1ml)で処理し、一夜攪拌する。混合物をエーテル/塩酸で酸性化し、極めて微細な沈殿物を濾取する。母液をエーテルで希釈し、一夜冷却する。粒状結晶の吸引濾過により、純生成物の300.6mgの(+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルを得る。 $[\alpha]_{20}^{20} = +28.3^\circ$ (c=0.5、ジメチルスルホキシド)。

b) (+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステル

純ピリジン(1.5ml)中の(+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン

-54.7 (c=1, CDCl₃)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.47

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 51.90, H 4.86, N 10.

68, S 8.15

実測値: C 51.67, H 4.72, N 10.

29, S 7.92

実施例116

(+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) (+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-[(S)-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エス

酸メチルエステル(230mg、0.75ミリモル)の混合物に室温下0°でビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1当量、199μl、0.75ミリモル)を加え、30分攪拌する。混合物に0°でクロロギ酸イソプロピル(1当量、85.4μl、0.75ミリモル)を滴下し、反応液を室温で一夜攪拌する。酢酸エチル(20ml)で希釈後、混合物を1N-塩酸(10ml×2)および重炭酸ナトリウム(10ml×2)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧除去する。フラッシュクロマトグラフィー(LPS-1シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサンで溶離)に付し、149.7mgの粗生成物を得る。この生成物を酢酸エチル/ヘキサン(1:3)より再結晶する。黄色固体を濾過し、母液を減圧縮少し、固体を酢酸エチル/ヘキサン(1:3)でドリチュレートして、78.1mgの固体の(+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸5-メチル,1-(1-メチルエチル)エステルを得る。

m.p. 155.5~157°、

$[\alpha]_D^{20} = +56.7 (c=1, \text{CDCl}_3),$
589

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.33

元素分析(C₁₇H₁₉N₃O₅Sとして)

計算値: C 51.90, H 4.86, N 10.68, S 8.15

実測値: C 51.84, H 4.84, N 10.60, S 7.94

実施例 117

(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) 2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1,5(6H)-ピリミジンジカルボン酸 5-(1-メチルエチル), 1-[(S)-1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステルを黄色油状物で得る。

b) (-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸 1-メチルエチルエステル

トリフルオロ酢酸(12ml)およびアニソール(12ml)の溶液に窒素下0°にて、乾燥ジクロロメタン(5ml)中の上記a)エステル生成物(4.45g, 6.12ミリモル)の溶液を滴下する。2.5時間後、トリフルオロ酢酸を減圧除去し、残査をジクロロメタンに溶解する。有機層を重炭酸ナトリウム(15ml)で洗い、無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリッピングする。粗生成物を直ちに、酢酸エチル/ヘキサン/メタノール(80:20:1)で溶離するフラッシュクロマトグラ

ル)-3-ピロリジニル]エステル

純ピリジン(44ml)中の1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸 1-メチルエチルエステル(10.0g, 2.2ミリモル)の混合物に、窒素下室温でホスゲン/ベンゼンの溶液(1.3M, 1.3当量, 21.9ml)を滴下し、1時間攪拌せしめる。純ベンゼン(20ml)中の1-[(1,1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-4-(トランス-ヒドロキシ)-L-プロリン・メチルエステル(8.6g, 1.6当量, 35.2ミリモル)の溶液を滴下し、混合物を室温で4時間攪拌せしめる。次いで混合物を酢酸エチル(100ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム(100ml×2)、リン酸2水素ナトリウム(100ml×2)、および塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧縮小して褐色油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:2)で溶離するフラッシュクロマトグラフィーに付し、5.23gの2-[[[(4-メトキシフェニル)

フィ- (LPS-1シリカゲル, 600g)に付し、3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸 5-(1-メチルエチル), 1-[(S)-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステル(異性体AおよびB)を黄色油状物で得る。

異性体A生成物をナトリウムメトキシド(0.64ml, 6.12ミリモル)およびメタノール(5ml)中で一夜加水分解する。混合物を攪拌下、0°にてエーテル/塩酸で酸性化し、次いで減圧除去する。得られるゴム状物を冷メタノールでトリチュレートし、濾過し、洗浄して584.6mgの(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸 1-メチルエチルエステルをベージュ色固体で得る。m.p. 250°より大。

(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチ

ル)エステル

ビリジン(2.98g)および乾燥テトラヒドロフラン(2.98ミリモル)中の(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(1.49ミリモル)の溶液に、室温下0°にてビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1.1当量、436μl、1.6ミリモル)を加える。混合物を0°で1時間攪拌し、次いで温度を-78°に下げる(ドライアイス/アセトン)。乾燥テトラヒドロフラン(1ml)中のクロロギ酸イソプロピル(1.1当量、182μl、1.6ミリモル)の溶液を滴下し、混合物を室温まで一夜攪拌する。混合物を酢酸エチル(20ml)で希釈し、1N-塩酸(10ml×2)および重炭酸ナトリウム(10ml×2)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧縮小して油状物とする。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶離するフラッシュクロマトグラフィー(LPS-1シリカゲル、50g)に

実施例118

(+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルの製造:-

a) (+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸5-(1-メチルエチル)-[(S)-5-(メトキシカルボニル)-3-ピロリジニル]エステル(異性体B、実施例117bより)をナトリウムメトキシドおよびメタノール中、実施例117bの操作に従って加水分解を行い、(+)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステルを得る。

付し、モノおよびジアシル化生成物の両方を得る。モノアシル化生成物の画分(Rf=0.43)を減圧縮小して、272.9mgの結晶固体を得る。酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、205.2mgの(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを黄色固体で得る。a.p.146

$\sim 148^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -71.4^\circ$ (c=1.0, 589)

5, CDCCl₂)

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン), Rf=0.48

元素分析(C₁₆H₁₃N₃O₅Sとして)

計算値: C 54.15, H 5.50, N 9.9

7, S 7.61

実測値: C 54.00, H 5.44, N 9.9

4, S 7.36

b) (+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステル

ビリジン(2g)およびテトラヒドロフラン(2ml)中の(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(0.89ミリモル)の溶液に室温下0°で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(1.1当量、260μl、0.98ミリモル)を加える。1時間後温度を-78°に下げ(ドライアイス/アセトン)、テトラヒドロフラン(1ml)中のクロロギ酸イソプロピル(1.1当量、112μl)の溶液を滴下する。混合物を室温で一夜攪拌する。混合物を酢酸エチル(10ml)で希釈し、1N-塩酸(5ml×2)および重炭酸ナトリウム(5ml×2)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、乾燥して褐色油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)で溶離するフラッ

シュクロマトグラフィー(LPS-シリカゲル、35g)に付し、モノアシル化生成物を黄色固体で得る(Rf=0.5)。酢酸エチル/ヘキサンより再結晶して、93mgの(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸ビス(1-メチルエチル)エステルを黄色結晶固体で得る。m.p. 146~148° [α]_D²⁰ = -58.9° (c=1, CDCl₃)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.5

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 54.15, H 5.50, N 9.97, S 7.61

実測値: C 54.14, H 5.57, N 9.94, S 7.39

実施例119

(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-

水分解して、所望のモノアシル化生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィー(Baker 40メッシュシリカ、100g)に付し、455.3mgの(-)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルを黄色固体で得る。m.p. 1

20~122°, [α]_D²⁰ = -57.7° (c=1.24, CDCl₃)

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.5

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 53.06, H 5.20, N 10.30, S 7.87

実測値: C 53.23, H 5.17, N 10.31, S 7.81

実施例120

(+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-

-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

乾燥テトラヒドロフラン(5ml)およびピリジン(5ml)中の(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(900mg, 2.68ミリモル)の混合物に室温で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(2.1当量, 1.5ml, 5.64ミリモル)を加える。1時間攪拌後、浴温を-78°に下げ(ドライアイス/アセトン)、攪拌しながらテトラヒドロフラン(1ml)中のクロロギ酸エチル(2.1当量, 0.54ml, 5.64ミリモル)の溶液を滴下する、次いで混合物を室温とし、2時間攪拌する。次いで混合物を酢酸エチル(25ml)で希釈し、重炭酸ナトリウム(20ml×2)および水(20ml×2)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、ストリッピングして油状物を得る。この油状物を一夜静置せしめ、残りのピリジンでジアシル化中間体を加

-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンジカルボン酸1-エチル,5-(1-メチルエチル)エステルの製造:-

ピリジン(3ml)およびテトラヒドロフラン(3ml)中の(-)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸1-メチルエチルエステル(500mg, 1.49ミリモル)の混合物に室温で、ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド(2.1当量, 0.82ml, 3.1ミリモル)を加える。1時間後、浴温を-78°に下げ(ドライアイス/アセトン)、混合物にテトラヒドロフラン(1ml)中のクロロギ酸エチル(2.1当量, 0.3ml, 3.1ミリモル)の溶液を滴下する。滴下終了後、浴を取外し、反応液を室温まで1時間攪拌する。次いで混合物を酢酸エチル(10ml)に注ぎ、重炭酸ナトリウム(7ml×2)および水(7ml)で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧縮小してジアシル化中間体を得る。残ったピリジン中減圧下で一夜静

置させた後、全てのジアシル化物は所望のモノアシル化生成物に変換する。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離するフラッシュクロマトグラフィ-(Baker 40メッシュシリカゲル、60g)に付し、407mgの淡黄色固体の生成物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)より再結晶して、273mgの(+)-3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ピリミジンカルボン酸1-エチル,5-メチルエチル)エステルを黄色固体で

得る。n.p. 120~121° [α] $\frac{20}{589} = +5$

6.8° (c=1, CDCl₃)。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:2), Rf=0.5

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 53.06, H 5.20, N 10.31, S 7.87

実測値: C 53.41, H 5.28, N 10.08, S 8.07

コンバインした有機溶液を乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧蒸留して1.6gの粘稠油状生成物を得る。

b) 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル

20mlのジクロロメタン中の1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-(1-オキソプロピル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(1.6g、3.3ミリモル)をアルゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(0.75ml、1.1g、9.7ミリモル)およびエタンチオール(0.4ml、0.33g、5.4ミリモル)で処理する。

3時間後揮発分を減圧蒸発し、固化した残留物をイソプロピエーテルでトリチュレートして、0.95gの生成物を得る。n.p. 167~171°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.50

実施例121

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルの製造:-

a) 1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-(1-オキソプロピル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル

15mlのジクロロメタン中の1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(1.52g、3.5ミリモル)をアルゴン下0~5°に冷却し、塩化プロピオン(0.43g、4.7ミリモル)およびピリジン(0.55g、7.0ミリモル)で処理する。次いで混合物を室温で3時間攪拌し、エーテルで希釈し、塩を濾過する。濾液を水、1N-塩酸、水、水性重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性画分を新エーテルで逆抽出する。

元素分析(C₁₈H₁₈N₂O₄Sとして)

計算値: C 52.88, H 4.72, N 11.56, S 8.82

実測値: C 52.83, H 4.74, N 11.45, S 8.71

実施例122

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-2-チオキソ-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステルの製造:-

a) 1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル

15mlのジクロロメタン中の1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ピリミジンカルボン酸メチルエステル(1.52g、3.5ミリモル)をアルゴン下0~5°に冷却し、

ビリジン(0.6ml、0.55g、7.0ミリモル)および塩化フェニルアセチル(0.72g、4.7ミリモル)で処理する。次いで混合物を室温で4時間攪拌する。後の2時間は、少量の析出物質が変化しないままの状態である。

反応混合物をエーテルで希釈し、水、1N-塩酸、水、重炭酸ナトリウム、水および飽和塩水で洗う。水性画分を新エーテルで逆洗する。コンパインした有機溶液を乾燥(硫酸マグネシウム)し、減圧濃縮して1.95gの粗油状生成物を得る。250mlのシリカゲルにてフラッシュクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/ヘキサン(1:3)で溶離して1.25gの標記化合物を得る。

b) 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-[(3-ニトロフェニル)-3-(1-オキソ-2-フェニルエチル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸メチルエステル

15mlのジクロロメタン中の1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-(1

実施例123

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-[[[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの製造:-

a) 1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

0.6ml(0.0074モル)のビリジンを有する10mlのジクロロメタン中の1.5g(0.0034モル)の1,4-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの溶液を、10mlのジクロロメタン中の0.70g(0.0041モル)の塩化p-アニソイルの溶液で徐々に処理する。室温で16時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、溶液を水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。

-オキソ-2-フェニルエチル)-5-ビリミジンカルボン酸メチルエステル(1.25g、2.25ミリモル)の溶液をアルゴン下室温にて、トリフルオロ酢酸(0.6ml、0.85g、7.7ミリモル)およびニタンチオール(0.4ml、0.33g、5.4ミリモル)で処理する。4時間後揮発分を減圧蒸発させて、固体残渣を得る。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、0.72gの淡黄色粉末を得、これを酢酸エチル/イソプロピルエーテルより再結晶して、400mgの標記化合物を得る。m.p.155~156.5°。

TL C(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), R_f=0.46

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 59.28, H 4.50, N 9.88, S 7.54

実測値: C 59.21, H 4.47, N 9.73, S 7.12

乾燥した溶液を蒸発して、1.8gの不純油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:3)でフラッシュクロマトグラフィーに付し、1.58gの黄色油状物を得る。

b) 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-[[[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

15mlのジクロロメタン中の1.5g(0.0026モル)の1,6-ジヒドロ-2-[[[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ]-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-[(4-メトキシフェニル)カルボニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの溶液を、0.88ml(0.0113モル)のトリフルオロ酢酸および0.38g(0.0059モル)のエタンチオールで処理する。48時間攪拌後、溶液を蒸発させ、油状残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、0.91gの標記化合物を黄色固体で形成する。m.p.130~132°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.50

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 58.01, H 4.64, N 9.2

2, S 7.03

実測値: C 57.60, H 5.01, N 9.4

7, S 6.92

実施例124

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの製造:-

a) 1,6-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-1-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

10mlのジクロロメタン中の1.5g(0.0034モル)の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-

-ニトロフェニル)-1-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル、0.75ml(0.0097モル)のトリフルオロ酢酸および0.32g(0.0050モル)のエタンチオールの溶液を、室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発させ、残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして0.95gの標記化合物を黄色固体で得る。m.p. 139~141°.

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.35

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 59.27, H 4.50, N 9.8

0, S 7.53

実測値: C 59.92, H 4.49, N 9.7

9, S 7.46

実施例125

3-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの製造:-

-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの溶液を、0.6ml(0.0074モル)のビリミジンを有する10mlのジクロロメタン中の0.76g(0.0041モル)の塩化p-ニトロベンゾイルの溶液徐徐に添加する。室温で4時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、溶液を水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、2.0gの油状物を得る。酢酸エチル/ヘキサン(1:4)でフラッシュクロマトグラフィーを行い、黄色油状物を得る。イソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.32gの標記化合物を黄色固体で得る。m.p. 121~123°.

b) 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-[(4-ニトロフェニル)カルボニル]-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

15mlのジクロロメタン中の1.3g(0.0022モル)の1,6-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-

a) ベンゾイル-1,6-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

0.72g(0.0091モル)のビリジンを有する25mlのジクロロメタン中の2.0g(0.0045モル)の1,4-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの冷溶液(0°)を、3mlのジクロロメタン中の0.76g(0.0054モル)の塩化ベンゾイルの溶液でゆっくり処理する。室温で16時間攪拌後、溶液をジクロロメタンで希釈し、水、1N-塩酸、重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗う。乾燥した溶液を蒸発して、2.37gの粘稠油状物を得、これは精製せず。

b) 3-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

2.2g (0.0040モル)の1-ベンズイル-1,6-ジヒドロ-2-[(4-メトキシフェニル)メチル]チオ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル、1.53g (0.0198モル)のトリフルオロ酢酸および0.6g (0.0092モル)のニタンチオールを、室温で24時間攪拌する。溶液を蒸発させ、油状残渣をイソプロピルエーテルでトリチュレートして、1.2gの黄色固体(混合物)を得る。m.p. 152~156°。

この物質を少量の酢酸エチルに溶解する。約2.0gのシリカゲルを加え、溶液を減圧蒸発させて乾燥粉末を得、これをシリカゲルカラムに設置する。ジクロロメタンでフラッシュクロマトグラフィーを行い、0.55gの標記化合物を黄色固体で得る。m.p. 173~175°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=1:1), Rf=0.60

元素分析(C, H, N, O, Sとして)

計算値: C 59.27, H 4.50, N 9.8

残渣を酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液間に分配する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発する。残渣をフラッシュクロマトグラフィーに付し、標記化合物を白色泡状物(5.67g)で得る。この泡状物を別バッチの物質(2.90g)とコンバインし、ジクロロメタン/イソプロピルエーテルより再結晶して、大きなツヤのある白色結晶を得る(7.84g, m.p. 152~154°)。

TLC(シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサン1), Rf=0.57

元素分析(C, H, N, Oとして)

計算値: C 56.50, H 5.30, N 11.63

63

実測値: C 56.59, H 5.25, N 11.57

57

実施例127

3-(2,2-ジメチル-1-オキソプロピル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-5-ビリ

7, S7.53

実測値: C 58.92, H 4.49, N 9.7

9, S7.46

実施例126

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-(1-オキソプロピル)-2-オキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステルの製造:-

ジクロロメタン(5.0ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル(750mg, 2.35ミリモル)および乾燥ビリジン(0.57ml, 7.05ミリモル)の溶液に、アルゴン下-20°(メタノール/氷浴)で気密注射器を介して塩化プロピオン(0.26ml, 2.82ミリモル)を滴下して処理する。反応混合物を2.0時間攪拌し、蒸発する。固状黄色残渣をメタノール(25ml)およびテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、5N-塩酸(6.0ml)で処理する。室温で1.0時間攪拌後、反応混合物を蒸発する。

ミジンカルボン酸エチルエステルの製造:-

ジクロロメタン(12ml)中の1,4-ジヒドロ-2-メトキシ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル(0.96g, 3.0ミリモル)、乾燥トリethylアミン(1.25ml, 9.0ミリモル)およびジメチルアミノビリジン(3.6mg, 0.3ミリモル)の溶液をアルゴン下、塩化ビバロイル(0.44ml, 3.6ミリモル)で処理する。室温で45分攪拌後、反応混合物を蒸発する。残渣をテトラヒドロフラン/メタノール(各10ml)に溶かし、2N-塩酸(6.0ml, pH1)で処理する。室温で3.0時間攪拌後、飽和重炭酸ナトリウムで反応を抑え、部分蒸発し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗い、蒸発する。フラッシュクロマトグラフィーおよびジクロロメタン/イソプロピルエーテルより品出させて、標記化合物を白色結晶で得る。(420mg), m.p. 155~156°。

TLC(シリカゲル、酢酸エチル/ヘキサン=

1:1), Rf=0.67

元素分析(C, H, N, O.として)

計算値: C 58.60, H 5.95, N 10.

79

実測値: C 58.62, H 5.89, N 10.

64

なお、実施例121~127の操作に従い、本発明の技術的範囲に属する他の化合物を製造する。かかる化合物を以下に列挙する。

3-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-オキソ-5-ビリミジンカルボン酸2-[(メチル)(フェニルメチル)アミノ]エチルエステル
4-(4-ベンゾフラザニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-[1-オキソ-3-[4-(フェニルメチル)-1-ビペラジニル]プロピル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-[2-(メチルチオ)-3-ビリジニル]-2-オ

4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(2-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル]エチルエステル

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-[1-オキソ-3-[(メチル)(フェニルメチル)アミノ]プロピル]-2-チオキソ-4-[2-トリフルオロメチル]フェニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

4-(4-ベンゾフラザニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-[1-オキソ-3-[4-(フェニルメチル)-1-ビペラジニル]プロピル]-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-[2-(メチルチオ)-3-ビリジニル]-3-(1-オキソプロピル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-

キソ-3-(1-オキソプロピル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-(1-オキソ-2-メチルプロピル)-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

4-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-[1-オキソ-3-(ジメチルアミノ)プロピル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

3-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-4-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸2-[(メチル)(フェニルメチル)アミノ]エチルエステル

4-(2,3-ジクロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-(1-オキソプロピル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸1-(フェニルメチル)-4-ビペラジニルエステル

3-(シクロベンチルカルボニル)-1,2,3,

(1-オキソプロピル)-5-ビリミジンカルボン酸1-(フェニルメチル)-4-ビペラジニルエステル

3-(シクロベンチルカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-4-(2-ニトロフェニル)-5-ビリミジンカルボン酸2-[4-(ジフェニルメチル)-1-ビペラジニル]エチルエステル

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-2-オキソ-3-[1-オキソ-3-[(メチル)(フェニルメチル)アミノ]プロピル]-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

4-(2-クロロ-3-ニトロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-(1-オキソ-2-メチルプロピル)-2-チオキソ-5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

および

4-(2-クロロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メチル-3-[1-オキソ-3-

-(ジメチルアミノ)プロピル]-2-チオキソ-
5-ビリミジンカルボン酸エチルエステル

実施例128

成分

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル	100mg
コーンスターチ	50mg
ゼラチン	7.5mg
アビセル(微結晶セルロース)	25mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg
	185mg

上記成分をそれぞれ含有する1000個の錠剤を十分なバルク量から製造する。すなわち、3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステルおよびコーンスターチを、ゼラチンの水溶液と混合する。混合物を乾燥し、粉砕して微粉末とする。

250mg

同様に、実施例2～127の目的化合物についても、これを50mg含有するカプセル剤を製造することができる。

実施例130

注射液を以下の手順で製造する。

成分

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル	500g
メチルパラベン	5g
プロピルパラベン	1g
塩化ナトリウム	25g
注射用水	全体を5ℓ

上記有効成分、保存剤および塩化ナトリウムを3ℓの注射用水に溶解し、次いで注射用水で全容量を5ℓとする。得られる溶液を微細フィルターで濾過し、これを殺菌バイアルへ無菌的に充填し、殺菌ゴム栓で閉鎖する。各バイアルは、有効成分

アビセル(avicel)、次いでステアリン酸マグネシウムを粗砕しながら混合する。次いでかかる混合物をタブレット成形機で打錠し、それぞれ100mgの有効成分を含有する1000個の錠剤を形成する。

同様に、実施例1～52および54～127の目的化合物についても、これを100mg含有する錠剤を製造することができる。

また同様な操作で、有効成分50mgを含有する錠剤を形成することもできる。

実施例129

ツーピースは1ゼラチンカプセルに、下記成分混合物を充填して、カプセル剤を製造する。

成分

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-(3-ニトロフェニル)-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル	50mg
ステアリン酸マグネシウム	7mg
ラクトース	193mg

100mg/mlの濃度の注射液5mlを含有する。

同様に、実施例1および3～127の目的化合物についても、1ml当たりかかる有効成分100mgを含有する注射液を製造することができる。

実施例131

成分

3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2H)-ビリミジンカルボン酸ジエチルエステル	100mg
アビセル	100mg
ヒドロクロロチアジド	12.5mg
ラクトース	113mg
コーンスターチ	17.5mg
ステアリン酸	7mg
	350mg

上記成分をそれぞれ含有する1000個の錠剤を十分なバルク量から製造する。すなわち、3,6-ジヒドロ-4-メチル-6-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-チオキソ-1,5(2

H)-ピリミジンジカルボン酸ジエチルエステル、
 アビセル、および一部のステアリン酸をスラッグ
 する。スラッグをを粉砕し、#2スクリーンに通
 し、次いでヒドロクロキアジド、ラクトース、
 コーンスターチ、および残りのステアリン酸と混
 合する。混合物をタブレット成形機にて、350
 mgのカプセル型錠剤に打錠する。かかる錠剤に、
 半分分割用の刻目を入れる。

同様に、実施例1~52および54~127の
 目的化合物についても、これを100mg含有する
 錠剤を製造することができる。

特許出願人 イー・アール・スクイブ・アンド・
 サンズ・インコーポレイテッド
 代理人 井理士 青山 區 外1名

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/505	ABU ACF ADD	
C 07 D 401/04		7431-4C
401/12		7431-4C
413/04		7431-4C
// C 07 D 213/70		7138-4C
C 12 N 9/99		7421-4B
(C 07 D 401/04		
213:00		
239:00)		
(C 07 D 401/12		
211:00		
239:00)		
(C 07 D 413/04		
239:00		
271:00)		

⑦発明者	ジョージ・シー・ロブ ニヤツク	アメリカ合衆国ニュージャージー、ホープウエル、ダブリ ユー・ブロード・ストリート 10番
⑦発明者	スペンサー・デュー・ キンボール	アメリカ合衆国ニュージャージー、イー・ウインザー、チ ヤード・オーク・レーン 13番